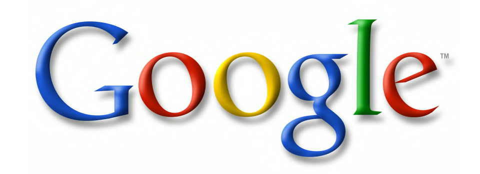
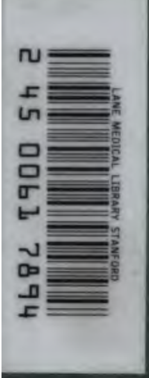




Prof. Karl Stejskal

Grundlagen der Osmotherapie





Grundlagen der Osmotherapie

Von

Prof. Dr. Karl Stejskal

Physikus und Primarius des Spitales der Barmherzigen Brüder in Wien II

Mit Anhang

Zur Technik der intravenösen Injektion

von

Dr. Friedrich Eckhart

Assistent der inneren Abteilung des Spitales der Barmherzigen Brüder in Wien II

Mit 2 Kurven im Texte

Wien und Leipzig

Verlag von Josef Šafář

1922

PRINTED IN GERMANY

Inhaltsverzeichnis.



Vorwort.

Wie immer ist das Vorwort ein Schlußwort des Autors.

Wenn ich jetzt, da das Buch fertig ist, das ganze Beginnen betrachte, so komme ich zu dem Schlusse, daß es für mich, den Primarius eines kleinen Privatspitales mit zirka 30 Betten und ohne ein Laboratorium — zwei Drittel der Wohltätigkeitsanstalt sind Geldmangels halber gesperrt, das Laboratorium ist im Kriege zugrunde gegangen, bei Unmöglichkeit einer Erneuerung Geldmangels halber — ein sehr kühnes Beginnen darstellt, ohne Stütze durch die Hilfswissenschaft der Medizin ein solches Buch zu schreiben. Nur durch klinische Beobachtung mit allen Hilfsmethoden unterstützt, konnte ein solches Beginnen auf Erfolg rechnen. Da ich es aber doch tat, möchte ich allen jenen, die als Theoretiker und Kliniker über alles das verfügen, was mir fehlt, zu bedenken geben, unter welchen Schwierigkeiten ich arbeitete. Die auch mir nicht unbekannten Fehler und Lücken des Buches werden durch das Fehlen dieser Kontrolle erklärt werden und ein milderes Urteil über dieselben wohl bewirken. Überdies sind sie zum Teil auch noch durch die Unsicherheit, die jeden Autor neuen Erscheinungen gegenüber beherrscht, gegeben; nur Feststehendes, nicht Ausgeklügeltes, kann in einem Buche besprochen werden.

In dieser schweren Lage war mir die schon oft bewiesene freundschaftliche Aufmunterung von Prof. Dr. W. Pauli und Prof. Dr. E. Pick eine Stütze. Noch mehr Dank für die Unterstützung meiner Bestrebungen schulde ich Herrn Prof. Dr. E. Freund und seinem Assistenten Dr. Friedländer für die chemischen Analysen seines Institutes, die mir die Beantwortung einiger wichtiger Fragen ermöglichten. Die größte Hilfe hat

mir mein Freund und Kollege Primarius Dr. Robert Latzel, sowie der Assistent der inneren Abteilung Dr. Friedrich Eckhart und Herr Dr. Johann Karmel geleistet; ohne ihre Beihilfe und aufopfernde Tätigkeit wären alle Versuche nicht durchgeführt worden.

Weiter schulde ich Dank dem Konvent der Barmherzigen Brüder und seinem Prior, P. Wawerda, sowie allen Pflegebrüdern und der Apothekenverwaltung für die Unterstützung meiner Bestrebungen.

Auch allen Patienten, die sich im blinden Vertrauen zum hilfebringenden Arzte zu neuen Maßnahmen herbeiließen, schulde ich Dank.

Einen Wunsch habe ich noch. Ich wünsche und hoffe, daß die Osmotherapie nicht in Form einer Modetherapie gehandhabt werden möge, sondern, durch tätige Mitarbeit der Kliniker und Theoretiker in ihrer Indikation umschrieben, sich langsam aber stetig fortschreitend den ihr gebührenden Platz im Heilschatz erwerben möge.

Wien, Juni 1922.

Dr. Stejskal.

A. Allgemeiner theoretischer Teil.

1. Einleitung; Umschreibung des Begriffes Osmotherapie.

Der Name Osmotherapie, einigermaßen in Anlehnung an H. Strauß' „Osmodiätetik" erfunden, kommt zuerst in den Ausführungen Bürgers und Hagemanns (Zeitschrift f. exp. Med., Bd. 11, 1920) vor und wird von ihnen vorwiegend zur Bezeichnung eines geplanten, aber nicht durchgeführten, noch weniger gelungenen Vorgehens verwendet, das durch osmotische Entwässerung der Gewebe akut einsetzende, gefahrbringende Ödeme (Lungenödem) zu bekämpfen sucht. Ich habe diesen Namen von ihnen übernommen und glaube, durch Mitteilung einer Reihe von Maßnahmen, die in diesem Sinne und auf gleiche Weise wirklich einen therapeutischen Erfolg erzielen, mir das Recht erworben zu haben, diesen Ausdruck generalisierend für eine im Näheren gleich zu bezeichnende Reihe von Eingriffen zu verwenden. Dabei möchte ich gleich hervorheben, daß nicht die Entwässerung als Zustand, sondern die Strömung, der Vorgang selber, mir das wichtigere zu sein scheint. Es können sich zwar an diesen aktiven Vorgang der Strömung sekundäre Folgen, die hauptsächlich die Wasserverteilung im Körper beeinflussen, anschließen, doch erscheint das Primäre, die Strömung selber, als das für die Wirkung am stärksten in Frage kommende Moment.

Unter den Begriff Osmotherapie im weiteren Sinne würden alle therapeutischen Maßregeln fallen, die irgendwelche auf dem Wege der Änderung osmotischer Verhältnisse ausgelöste Wirkungen aufweisen. Wenn wir diese weitere Art der Definition anwenden, so würden alle möglichen Maßnahmen der alltäglichen Therapie am Krankenbette unter diese Bezeichnung fallen: vom Prießnitzumschlag, der durch lokale Einwirkung auf die Zirkulation sekundäre, osmotische Veränderungen herbeiführt, bis zum Aderlaß. Wenn man unter den Folgezuständen

dieser Maßnahmen eventuelle sekundäre osmotische Veränderungen mehr in den Vordergrund schiebt, würden wir auch solche Vorgänge dann unter den Begriff der Osmotherapie einschachteln können. Ich möchte aber demgegenüber einer engeren Definition des Begriffes Osmotherapie das Wort reden, in der wir nur jene Maßnahmen hier einbeziehen wollen, bei denen der Eingriff selber direkt und unmittelbar eine Änderung der osmotischen Verhältnisse an dem Eintrittsorte, dem Blute oder dem Gewebe, hervorruft, woran sich dann natürlich eventuell sekundäre osmotische und anderweitige dadurch ausgelöste Veränderungen im übrigen Körper anschließen können oder nicht.

Wenn wir solche Maßnahmen suchen, so wird es klar sein, daß der Eingriff in der Einführung oder Applikation entweder einer hypertonischen Lösung oder einer hypotonischen Lösung bestehen kann. Zur Scheidung dieser beiden in geringeren Konzentrationen, also einer gering hypertonischen und einer gering hypotonischen Lösung wird wohl als Maßstab die konstante Isotonie des Blutes angewendet werden müssen, denn bezüglich des osmotischen Druckes in den Geweben sind wir denn doch noch nicht so weit orientiert. Auch unterliegt er verhältnismäßig zu großen Schwankungen, um ihn als Scheidungsmittel heranziehen zu können. Die Trennung dieser Gruppen wird aber dadurch erleichtert, daß nur solche Maßnahmen, wo bei den eingeführten Mitteln größere osmotische Differenzen bestehen, zu Wirkungen dieser Art führen können. Fraglich ist nur, ob wir diejenigen Fälle hier in diese Rubrik der Osmotherapie einschalten können, bei denen durch die Injektion der osmotische Druck im Blute oder im Gewebe weniger oder nur gering ansteigt, während einer der physiologischen Blutbestandteile in seiner Menge in höherem Maße vermehrt wird. Diese Fälle bilden Übergänge zu der intravenösen Therapie einerseits und zu der pharmakologischen Therapie überhaupt.

Die Menge der Maßnahmen wird noch dadurch vermehrt, daß wir verschiedene solche hypertonische und hypotonische Lösungen werden anwenden können, bei denen, abgesehen von ihrer chemischen, beziehungsweise pharmakologischen Wirkung, gewisse quantitative Schwankungen in ihren physikalischen Wirkungen, in den kolligativen Eigenschaften, der molekularen Konzentration, der Durchlässigkeit in demselben und in ver-

schiedenen Geweben, weiters Unterschiede in ihrem Wasseranziehungsvermögen eine Rolle spielen. Auch gewisse nicht auf chemische Weise definierbare Affinitäten für bestimmte Gewebe und bestimmte Organe werden sich hier in Form von Adsorptionen wirksam erweisen und den Effekt der betreffenden Lösung im Körper beeinflussen.

Es soll nun hier in den anschließenden Seiten nur von der Wirkung der hypertonischen Lösungen die Rede sein; nur ein paar Worte werden über die Wirkung hypotonischer Lösungen fallweise eingestreut werden.

Zum Schlusse will ich noch bemerken, daß ich die Wirkungen von Eiweißkörpern und ähnlichen Stoffen, Lipoiden usw. hier ausschalten möchte. Sie werden, obzwar auch sie osmotische Verhältnisse beeinflussen können, nicht hier erörtert werden, sondern dem Kapitel der Kolloidtherapie zufallen müssen.

2. Historisches Material aus Tierexperimenten, gegen eine Änderungsmöglichkeit der physiologischen Kochsalzlösung sprechend.

Die Swammerdamsche Entdeckung der Quellung der Gewebe durch reines Wasser, sowie die schädigende Wirkung des reinen Wassers auf die Leitungsfähigkeit der Nerven durch Biberfeld und die Beobachtung, daß solche Erscheinungen bei einem bestimmten Zusatz von Salzen zum Wasser ausblieben, ließ einen solchen Salzgehalt des Wassers als eine feststehende und unabänderliche Notwendigkeit für eine therapeutische Verwendung von Salzlösungen erkennen. Die therapeutische Verwendung von sogenannter physiologischer Kochsalzlösung beim Menschen, die inzwischen zum Blutersatz bei Blutungen und zur Durchspülung des Körpers bei Vergiftungen von Dastre und Loye und Sahli (cit. nach H. H. Meyer u. Gottlieb, III. Auflage, p. 307) empfohlen wurde, ist auf die Untersuchungen von Nasse (Pflügers Arch., Bd. 2 u. 11), der in einer 0·6%igen Kochsalzlösung das geeignetste Medium zur Erhaltung der Erregbarkeit der Froschmuskeln sowie für den Ablauf fermentativer Vorgänge fand, gegründet. Erst Hamburger (Zentralbl. f. Physiol., Bd. 7, p. 116) und Köppe (Pflügers Arch., Bd. 65) bewiesen, daß für den Menschen, da eine 0·6%ige Lösung noch quellend wirkt, erst mit einer

[illegible] Eindickung die wirkliche [illegible] Konzentration der [illegible] Eindickung erhalten wird.

In den [illegible] Arbeiten beschriebene experimentelle Untersuchungen an Tieren lassen jedenfalls Anwendung von dieser Konzentration als gefährlich erscheinen. Solche Untersuchungen sind die von Falk (Pflügers Arch. Bd. 1[illegible], p. 4[illegible]). Durch die damals von Menzel und Perco (Wr. med. Wochenschrift 1869, p. [illegible]), Whittaker, Pick (Deutsche med. Wochenschr. 28. I. 1879) inaugurierte Ernährung durch subkutane Injektionen, Zuckerlösung, Milch, defibriniertes Blut, bis 150 g Lebertran pro Tag bewogen, untersuchte Falk die Toleranz des Gewebes gegen Flüssigkeiten. Er fand eine tödliche Wirkung von etwa 300 g Wasser bei subkutaner Einfuhr beim Kaninchen, ein Resultat, das durch Untersuchungen von Emerich (Z. f. Biologie 14) auch in quantitativer Hinsicht bestätigt wurde. Die letale Dosis bei Hunden bei intravenöser Einverleibung beträgt 94 cm³ pro Kilogramm. Er beschreibt Erscheinungen von Adynamie, langsam schnappende Respiration, Zucken und Zittern der Tiere, Hämoglobinämie, das Auftreten blutigen und eiweißhaltigen Harnes; diese Erscheinungen und der Temperaturkollaps ließen die schädigende Wirkung reinen Wassers bei jedweder Verabreichung auf den Organismus erkennen.

Andererseits waren in den Versuchen von Guttmann (Berl. klin. Wochschr. 1865), Falk (Virchows Arch. Bd. 56) und Heinz (Virchows Arch. 122. 1890) experimentelle Tatsachen über die schädigende Wirkung von an Kochsalz konzentrierteren Lösungen enthalten. Die Einverleibung von Chlornatriumlösungen, deren sekretionssteigernde Wirkung auf den Tränenstrom und Speichel schon Falk sah und die auch Heinz hervorhebt, bietet das Bild einer vorwiegend zentralen Lähmung, der ein kurzes Stadium der Reizung und gesteigerten Erregbarkeit an eben den später gelähmten Zentren vorhergeht. Frösche, die nach subkutaner Kochsalzinjektion (5%) völlig gelähmt sind, können sich scheinbar wieder erholen, wenn sie in Brunnenwasser gebracht werden. Diese Erscheinung der Lähmung, die scheinbar durch Wasserentziehung auftritt, ist von dem jeweiligen Prozentgehalt im Blute, nicht von der absoluten Menge des eingespritzten Salzes abhängig. Die Erholung ist aber nur eine scheinbare, der Frosch geht binnen 3—5 Tagen dadurch zugrunde, daß die roten Blutkörperchen

sich auflösen. Die roten Blutkörperchen kommen ins Schrumpfen, eine Auflösung tritt aber erst ein, sobald die geschrumpften roten Blutkörperchen in isotonische Salzlösung oder ins Blut kommen. Dann geben sie ihr Hämoglobin an das Medium ab. Eine ganz ähnliche Schädigung erfahren die roten Blutkörperchen auch beim Warmblütler. Guttmann tötete Kaninchen, wenn er ihnen 5 *g* Kochsalz in 20%iger Lösung subkutan beibrachte. Die Tiere starben unter zunehmender Schwäche, so daß sie auf der Seite liegen mußten, und unter Körperzuckungen. Die Todesursache, die von Guttmann nicht festgestellt wurde, hat erst Heinz klargestellt. Die bloße Wasserentziehung ist es nicht. Injiziert man dem Kaninchen nach Heinz 30 cm^3 5%ige Kochsalzlösung in die Vene, so hat man das Blut wenigstens für kurze Zeit salzreicher gemacht, als es durch Injektion von subkutan beigebrachten Lösungen jemals wird, doch zeigt sich keinerlei schädigende Einwirkung auf das Herz, die Atmung und die Vasomotoren. Allerdings wird durch die einmalige intravenöse Einspritzung das Blut nach Heinz sehr rasch von dem Kochsalz befreit, während bei subkutaner Beibringung, namentlich wenn sie mehrfach wiederholt wird, das Blut durch längere Zeit, wenn auch in geringerem Maße, hypertonisch bleibt. Dies wird nicht ohne Einfluß sein. Der Blutdruck sinkt nach subkutaner Injektion von 20 cm^3 konzentrierter Kochsalzlösung nach 1 Stunde unaufhaltsam. Man findet dann allenthalben Verlegungen zahlreicher Stromgebiete, die durch die Schrumpfung der in das Gebiet eintretenden roten Blutkörperchen ausgelöst werden. Die geschrumpften roten Blutkörperchen geben die Bedingung zur Blutgerinnung, zu Infarkten, auf thrombotischer Basis entstanden. Diese Thrombosen und Hämoglobinämie kommen meistens nur nach subkutaner und intraperitonealer Einspritzung zustande. Eine weitere von Heinz konstatierte Folgeerscheinung der bei Hunden subkutan verabreichten konzentrierten Kochsalzlösungen besteht in einer Entzündung und Hyperämie des Dünndarms mit diffusen Hämorrhagien — aber ohne Infarkte —, die durch die Ausscheidung des Kochsalzes durch den Darm hervorgerufen werden. Bei Kaninchen kommt es zu ähnlichen Symptomen auch bei subkutaner Zufuhr von schwefelsaurem Natrium, bei Katzen nach jodsaurem Natrium. Zuweilen stellt sich auch bei subkutaner Einfuhr Lungenödem ein.

Die verhältnismäßig geringeren und erst bei höheren Konzentrationen auftretenden Schädigungen bei intravenöser Einfuhr von Kochsalzlösung studierte Falk. Er erzielte konstant Lungenödem, wenn er Hunden große Mengen 30 *g* Kochsalz in 100 *g* Wasser gelöst in die Venen injizierte. Dieses sowie starke Sekretion von Speichel und Tränen stellte sich bei Hunden und Kaninchen ein. Während aber die Sekretion von Speichel und Tränen durch Atropin sich beseitigen ließ, wurde das Lungenödem dadurch nicht beeinflußt. Dieses entsteht vielmehr durch Gerinnungen im Vorhof in den Lungenvenen und in dem ausgedehnten Kapillargebiete der Lungen. Es kommt dann das Bild der marmorierten Lunge zustande und bei Selbstfärbung bleibt oft die Hälfte des Lungengewebes ungefärbt. Diese Hemmung des Blutabflusses führt dementsprechend zu Lungenödem. Man findet auch in anderen Organen Gefäßverstopfungen. In fortgesetzten Versuchen von Falk verwendete derselbe 10 *g* Kochsalz in 200 *g* Wasser, und zwar 1 *g* pro Kilogramm Körpergewicht intravenös bei Hunden ohne jede Schädigung der Tiere. Die einzige Erscheinung, die er sah, war eine stundenlang andauernde Alkaleszenz des Urins ohne Eiweiß und ohne Blut in demselben, wie er sagt, ein Soda-Urin. Hervorhebenswert wäre noch aus seinen Versuchen, daß auch die dreifach höhere Dosis von Natrium phosphoricum 5 *g* pro Kilogramm Körpergewicht, kein Lungenödem machte, aber Atemunregelmäßigkeiten hervorrief. Heinz schließt aus all den Versuchen sowie aus den Angaben, daß höher konzentrierte Lösungen von 21·5% nach Lewit Globulinfällung im Serum machen, daß 10%ige, sogar $7\frac{1}{2}$%ige Lösungen nach Falk und seinen Untersuchungen zu Thrombosen infolge Erythrozytenschädigung führen, daß für subkutane Injektionen nicht mehr als 5%ige Lösungen verwendet werden dürfen; bedarf man höher konzentrierter Lösungen, so müssen sie in den Magen eingeführt werden. Zur intravenösen Verwendung sollen stets nur isotonische oder nur wenig hyperisotonische Lösungen verwendet werden.

Diese letzte Angabe Heinz', betreffend die alleinige Verwendungsmöglichkeit isotonischer oder nur wenig hyperisotonischer Lösungen für den intravenösen Gebrauch ist als Abstraktion seiner und Falks Versuche nicht richtig, wir müssen im Gegenteil aus den Versuchen heraus mindestens 5 · 10%

NaCl-Lösungen in der Menge von 1 *g* pro Kilogramm Körpergewicht als unschädlich bei intravenöser Anwendung ansehen. Das entscheidende Moment für eine solche Verwendung wird und muß immer wieder der Zweck darstellen, welcher mit einer solchen Verwendung angestrebt wird. Im folgenden Abschnitt wird gezeigt werden, wie der Zweck die Verwendung vor allem bestimmt und aus welchen Gründen mit diesem Gesetze der Isotonie von den einzelnen Autoren gebrochen wurde.

3. Historisches über die Verwendung hypertonischer Lösungen.

Im folgenden Abschnitte soll die Verwendung hypertonischer Lösungen zu therapeutischen Zwecken am kranken Menschen, beziehungsweise auch nur die Empfehlung von solchen Lösungen zu therapeutischen Zwecken, die sich in der medizinischen Literatur der verschiedenen Nationen vorfindet, in ihrer Entstehungsweise geschildert werden. Dabei sollen aber, um den Beginn nicht ins Unsichere hinauszuschieben, nur jene Autoren und ihre Arbeiten berücksichtigt werden, die in klarer Erkenntnis der Bedeutung des Begriffes der Isotonie aus bestimmten Gründen mit diesem Prinzipe gebrochen haben. Der Begriff der Isotonie des Botanikers Hugo de Vries wurde ja von der Medizin übernommen und rasch in den Sprachgebrauch übergeführt. Bei der nachfolgenden Aufzählung der Arbeiten dürfte gerade die Entwicklung der führenden Idee bei dem Vorgehen des einzelnen das Interessante sein.

In seinem bedeutendsten Werke den „Versuchen und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung“ (Pflügers Arch., Bd. 49) berichtet Heidenhain, daß er im Anschluß an seine Untersuchungen über die Resorption im Darme im Februar 1889 prüfen wollte, ob die Aufsaugung von Flüssigkeiten im Dünndarme sich durch Bereicherung des Blutes mit kristalloiden Substanzen beschleunigen lasse. Bei einem Vorversuche bei leerem Darm und intravenöser Zufuhr von Traubenzucker fand er statt der von ihm erwarteten Verminderung der Duktuslymphe eine starke und lang andauernde Steigerung des Lymphstromes. Durch diese von ihm gefundene Lymphvermehrung in der Duktuslymphe aufs höchste überrascht, war er durch volle 2 Jahre hindurch mit dem Studium der Lymphbildung beschäftigt

und wurde dadurch von seinem ursprünglich beabsichtigten Resorptionsstudium unter den oben bezeichneten Bedingungen einer künstlichen Erhöhung der kristalloiden Substanzen im Blute auch in der Folge abgelenkt. Diese Bemerkung Heidenhains bot für G. Gärtner und A. Beck (Wr. klin. Wochschr. 1893, Nr. 31) — die übrigens den Einfluß der Arbeit Heidenhains auf ihre Versuche hervorheben — die Anregung, diese von Heidenhain angegebenen, aber nicht begonnenen Untersuchungen durchzuführen und im Tierexperiment die Wirkung von intravenös eingeführten Salzlösungen, und zwar von 10%iger Kochsalzlösung auf Resorptionsvorgänge, und zwar im Sinne Heidenhains zuerst am Darm, zu studieren. In dieser Arbeit der beiden Autoren, die die gleiche Menge Kochsalz zu der vorhandenen in 10%iger Lösung intravenös injizierten, wurden die in den theoretisch hochwichtigen Arbeiten von Brasol und Klickowicz (Arch. f. Anat. u. Phys. 1884—1886) und die von Heidenhain beschriebenen Folgezustände von intravenösen hypertonischen Injektionen, die Blutverdünnung durch einen Abstrom von Gewebswasser ins Blut, sowie die Heidenhainsche Beobachtung von der Erzeugung eines mächtigen Lymphstroms durch Abfluß von Gewebslymphe für das Studium des praktisch bedeutsamen Resorptionsvorganges verwendet. Die in zwei Teile zerfallende Arbeit beschäftigt sich im ersten Teile mit dem geführten Nachweis einer Beschleunigung der Resorption von in den Darm gebrachten Lösungen von physiologischer Kochsalzlösung infolge Verdopplung des Salzgehaltes im Blute. Gemessen wurde die Menge von in abgeschnürten Darmschlingen vorhandenen wässerigen Lösungen; die rasche Verminderung ließ eine Beschleunigung der Resorption in hohem Maße erkennen. Besonders möchte ich noch betonen, daß der Nerveneinfluß auf diese Beschleunigung der Resorption in hohem Maße hervortrat, indem nach Durchschneidung der zugehörigen Nerven nur die Hälfte der Flüssigkeit resorbiert wurde. Der zweite Teil der Arbeit beweist die unter den gleichen Umständen erfolgende Beschleunigung der Resorption von in seröse Höhlen, Pleura und Gelenke, künstlich eingebrachten wässerigen Lösungen bei Hunden. Auch hier wirkt das „Übersalzen des Blutes“ eminent resorptionsbeschleunigend. Die von den beiden Autoren hervorgehobene praktische Bedeutung dieser Versuchsergebnisse gipfelt in der Empfehlung einer auch beim Menschen durchzuführenden

ähnlichen Behandlung, und zwar bei Netzhautabhebungen, Hydrocephalus internus, bei großen perikardialen Ergüssen, bei profusen Diarrhöen, bei Cholera asiatica und nostras und bei gewissen Intoxikationen. Die Autoren stellen sich vor, daß durch dieses Übersalzen des Blutes der Flüssigkeitsstrom, der bei Cholera die Richtung aus dem Blute gegen das Darmlumen nimmt, aufgehoben wird, eine Resorption von in den Magen und Darm eingeführten Flüssigkeiten angeregt oder zumindestens der massenhafte Übertritt von Blutwasser in den Intestinaltrakt aufgehalten wird.

Diese Arbeit stellt den ersten Vorschlag dar, osmotisch ausgelöste Vorgänge für therapeutische Leistungen am Menschen zu verwenden.

Außer einer gelegentlichen Verwendung solcher hypertonischer Salzlösungen in der Therapie von schweren Fällen von Cholera asiatica, natürlich mit der Schwere der Fälle entsprechenden wechselnden Erfolgen, haben diese Versuche und Anregungen der beiden Autoren keine bekanntgewordene Anwendung gefunden.

Im Jahre 1895 hat Reverdin (Revue médicale de la Suisse Romande, S. 306), die innerliche und später auch die intravenöse Verabreichung von Glaubersalz zur Steigerung der Blutgerinnung angegeben.

Erst im Jahre 1908 verwendete R. von den Velden (D. med. W. 1909, 5. Kongr. f. inn. Med. 1909, Z. f. exp. P. u. Th. 1909) einen ähnlichen osmotisch ausgelösten Vorgang zu therapeutischen Zwecken, und zwar zur Blutstillung. Nachdem derselbe gefunden hatte, daß der schon althergebrachte Brauch, eine konzentrierte Kochsalzlösung innerlich zur Blutstillung bei Hämoptoen zu verwenden, durch eine zahlengemäß nachgewiesene Vermehrung der Gerinnbarkeit des Blutes mit dem Bürkerschen Apparate gerechtfertigt erscheint, hat er, um diese Wirkung zu beschleunigen und zu verstärken, eine 10%ige Kochsalzlösung, und zwar 1—3—5 *cm*³ intravenös eingeführt. Seinem Verfahren liegen Untersuchungen von Morawitz (Ergeb. d. Physiol., Bd. 4, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 96) zugrunde, der durch Extraktion verschiedener Organe mittels schwacher Kochsalzlösungen durch Mobilisierung von in den Geweben befindlicher Thrombokinase eine Förderung der Gerinnung des Blutes fand. Dieses Vorgehen ahmte von den Velden nach

[illegible] Zurück[illegible]
[illegible] hyperton[illegible]
[illegible] von Ge[illegible]
[illegible] in den
[illegible] hype[illegible]
[illegible] nach
[illegible] sich von
[illegible] habe. dazu
[illegible] [illegible]iräm
[illegible] dadurch
[illegible] [illegible]ierung
[illegible] ier [illegible]
[illegible]
[illegible] erklär[illegible]
[illegible] 3[illegible]
[illegible] kann.
[illegible]

die stimulierende Wirkung solcher hypertonischer Lösungen bei Kollapszuständen schwerer Kriegsverletzter. Das oben beschriebene therapeutische Vorgehen von den Veldens zur Erhöhung der Blutgerinnung hat dann in der Folge eine fast allgemeine Anwendung erfahren. Auf demselben Prinzip, nur durch Zuckerlösungen ausgelöst, beruht die Wirkung des von Stühmer (Fortschritte der Med. 1912, S. 383) und Schreiber (Therapie der Gegenwart, Maiheft 1913) empfohlenen Verfahrens, durch 5- bis 20%ige Dextroselösungen — bis 200 *g* in die Vene infundiert — eine Förderung der Blutgerinnung hervorzurufen.

In die gleiche Zeit fallen Versuche Kauschs (Deutsch. med. Wochenschr. 1911) eine parenterale Ernährung mit intravenösen Zuckereinläufen, eventuell täglich bis 2 Liter 4%iger Zuckerlösung, in Gang zu bringen. Ebenso gehört hierher die Empfehlung Hermann Strauß' (Therapie der Gegenwart 1915), eine $4^1/_2$%ige Zuckerlösung intravenös bei Nephritikern und nach Aderlässen zu geben und die Empfehlung dieser Lösung bei Cholera, um Diurese hervorzurufen und als die Giftstoffe verdünnendes Mittel. Beide Maßnahmen gehören zwar nicht vermöge des Konzentrationsfaktors — keine hypertonischen Lösungen —, aber doch wegen der intravenösen Verabreichung der Lösung in diese Aufzählung.

Im Jahre 1914 hat Gustav Singer gelegentlich der Untersuchung der Wirkung der von ihm (am 30. Kongreß für innere Medizin 1913 und in den Therapeutischen Monatsschriften 1914, Maiheft) beschriebenen einschränkenden Wirkung der Durstkur auf die Sekretion und damit die Auswurfsmenge bei chronischen Bronchitiden, Bronchiektasien und Asthma eine auf osmotische Einflüsse rekurrierende Auseinandersetzung erwogen und nachherige Heilversuche vorgenommen. Er führt aus, er habe sich schon von Haus aus vorgestellt, daß durch den Eingriff der Entziehung aller flüssigen Nahrung ein mächtig wirksamer Eingriff in die Flüssigkeitsbilanz des Organismus und Änderungen in der osmotischen Energie hervorgebracht werden. Den beiden Forderungen des Organismus nach einer Konstanterhaltung seiner Serumkonzentration und einer Abgabe einer bestimmten Menge Harnwassers müssen sich die anderen in der ökonomischen Gebarung des Organismus zurückstehenden Funktionen anpassen. Es muß daher bei mangelnder Flüssigkeitszufuhr zunächst der Wassergehalt der Gewebe den Ausgleich besorgen. Für diese

Auffassung wollte Singer den experimentellen Beweis finden und hat daher bei einer Anzahl von solchen Krankheitsfällen intravenös Kochsalzlösungen injiziert. Vorsichtig vorgehend beginnt er mit 1·8%igen Lösungen und steigt bis zu 25%igen Kochsalzlösungen auf, die er in der Gesamtquantität von 30 *cm*³ intravenös verabreichte. Zuerst wurden 5 *cm*³ 10%ige, dann 10 *cm*³ 20%ige, dann 50 *cm*³ 20%ige Kochsalzlösung verabfolgt. Außerdem hat er noch bei 2 Fällen, einem Fall von Bronchoblennorrhöe und einem Fall von Asthma, hypertonische Ringerlösungen bis zu 60 *cm*³ intravenös injiziert. Die bei den Pat. aufgetretene subjektive und objektive Besserung der Dyspnoe, sowie das Herabgehen der Sputummenge ließen ihn die Wirksamkeit dieses Eingriffes erkennen. Der Erfolg aber war nur ein vorübergehender und es mußte doch wieder zur Durstkur geschritten werden. Zur Erklärung dieses, wenn auch nur vorübergehenden Effektes der hypertonischen Salzlösungen zieht Singer auch noch die Experimente von E. Pick und George Baehr (Arch. für exp. Path. und Pharm. 1910) heran. Die Autoren beschrieben, daß durch eine, wenn auch nur gering hypertonische, nicht aber durch isotonische Kochsalzlösung eine Lösung des Bronchospasmus bei Peptonvergiftung herbeigeführt wurde. Diese Schutzwirkung der hypertonischen Lösungen glauben Pick und Baehr auf die große Empfindlichkeit der glatten Muskulatur gegenüber scheinbar geringfügigen Konzentrationsunterschieden sonst indifferenter Salze zurückführen zu können. Als zweiten Hilfsfaktor erwähnt Singer die von Friedberger und Hartock (Zeitschr. f. Immunforsch. 1909, Bd. 3, S. 586) behauptete Komplementinaktivierung durch Kochsalzlösungen als Ursache für die Verhütung des anaphylaktischen Shocks (Bronchialkrampf). G. Singer sieht diese Faktoren als neben den osmotischen Verhältnissen wirksam an und hebt hervor, daß schon geringfügige Konzentrationsänderungen der Gewebsflüssigkeit und des Serums ausreichen, um die in ihrem Wesen noch lange nicht erkannte paroxysmale oder dauernde Überflutung des Bronchialbaumes abzuschwächen oder zu verhindern. Es erscheint nach ihm bemerkenswert, daß Prozesse von exquisit entzündlichem Charakter, wie es die chronischen Lungenerkrankungen sind, durch Prozeduren beeinflußt werden können, welche nicht so sehr antiphlogistische sind, als auf dem Umwege einer allgemeinen Einwirkung zu einer lokalen Beschränkung und Unterdrückung der Sekretion führen.

Im nächsten Jahre, 1915, verwendet G. Singer in einem Aufsatz der „Münch. med. Wochenschr.", 1915, Nr. 6 dieselben intravenös eingebrachten Kochsalzlösungen in den gleichen Dosen wie bei Lungenerkrankungen gegen die erschöpfenden Diarrhöen bei schweren Ruhrfällen. Auch hier hebt er neben dem osmotischen Moment auch die Behinderung der Toxinwirkung durch die konzentrierte Kochsalzlösung als wirksames Moment hervor. Dieselbe Empfehlung der einschränkenden Wirkung von hypertonischen Kochsalzlösungen auf Durchfälle haben Noorden und Salomon im „Handb. der Ernährungslehre" 1920, S. 1077, wiederholt und sie durch osmotische Wasserbindung zu erklären versucht.

Im Jahre 1914 (Arch. f. klin. Med. 1914) veröffentlichte Theodor Büdingen einen Bericht über Heilbestrebungen, die er seit 1913 mit hypertonischen Dextroselösungen bei Herzkranken unternommen hatte. Ausgehend von der Annahme, daß Ernährungsstörungen des Herzmuskels die Ursache von Herzerkrankungen bilden, wofür er insbesondere einen verminderten Zuckergehalt im Blute bei einer Reihe von Herzerkrankungen anführt, sucht er zuerst durch Traubenzuckerklistiere (Tropfklistiere) und später durch 10—20%ige Traubenzuckerinfusionen 200—250 *g* dem Herzmuskel ein reichlicheres und leicht verdauliches Nahrungsmaterial zuzuführen. Die Dextrose stellt den Hauptnährstoff für das Herz nach ihm dar und da es sich darum handelt, den Zucker nicht der Leber auszuliefern, wie es bei innerer Verabreichung geschieht, so sucht er die Einführung auf einem anderen Wege als per os durchzuführen. Die Zufuhr von Zucker in das Blut wirkt für das Herz als Nährreiz und bewirkt eine Glykogenablagerung im Herzmuskel, die als Quelle für die Herzkraft dienen soll. Nur an einer Stelle seines im Jahre 1917 erschienenen Buches „Ernährungsstörungen des Herzmuskels" p. 27, sagt er: „Möglicherweise können auch die mit den Infusionen verbundenen Änderungen des osmotischen Druckes, vielleicht auch andere bis jetzt nicht genügend bekannte Vorgänge in einem geschädigten Herzmuskel ohne sofortige Glykogensynthese. günstigere Ernährungsbedingungen schaffen und ihn zur besseren Ausnützung des dargebotenen physiologischen Nährmaterials wieder befähigen." In dem Buche berichtet Büdingen auch über Erfolge mit Traubenzuckerinjektionen bei Infektionskrankheiten, so bei einem Fall von Pneu-

monie, und kommt zum Schlusse, daß es Herzkrankheiten gibt, die nicht mit erkennbaren Ernährungsstörungen des Herzmuskels einhergehen und doch durch Traubenzuckerinfusionen gebessert oder einer Heilung zugeführt werden können.

Im Jahre 1916 (Wr. klin. Wochschr. 1916, 1174) habe ich bei einer Verwendung der von Baccelli angegebenen intravenösen Verwendung von Chininum bisulfuricum bei Malaria gefunden, daß eine 6% ige Kochsalzlösung die intravenöse Wirksamkeit von Chinin in deutlichem Maße verstärkt. Ich habe damals diese Wirkung auf eine verstärkte Einwirkung des Chinins auf Plasmodien im Gewebe bezogen, ohne besonderes Gewicht auf die Salzlösung zu legen, obzwar die Wirkung einer Lösung von Chin. bisulfuricum 6% Natr. chlorat. 2 *g*. Aqu. destill. 30 eine sicher stärkere war als die einer 50% igen Bimuriatikumlösung, und obzwar von ihr nur 2—3—5 *cm*³ injiziert wurden und damit viel weniger Chinin eingeführt wurde als mit der Bimuriatlösung.

Im Jahre 1918 hat Matko in der „Wr. kl. Wochschr." 1918, p. 130, eine Arbeit veröffentlicht über Wechselbeziehungen zwischen Chinin und Harn bei der Hämolyse. In dieser Arbeit hat er, ausgehend von der Tatsache, daß Dinatriumphosphat im Harne imstande ist, die hämolytische Wirkung von Chinin auf Blutkörperchen zu paralysieren, durch Dinatriumphosphatlösungen intravenös sowohl durch ein Gemisch von 5% Dinatriumphosphat und 6% iger Kochsalzlösung und endlich durch 6% ige Kochsalzlösung in der Menge von 60 *g* intravenös den Blutzerfall bei Schwarzwasserfieber erfolgreich bekämpft. In einer Mitteilung in der „Wr. klin. Wochenschr." 1918, Nr. 17, p. 168, habe ich diese von Matko gefundene Tatsache angesichts meiner Erfahrungen mit Salzlösungen als eine allgemeine Salzwirkungshemmung auf die Hämolyse erklärt und die Anwendung dieser erhöhten Salzzufuhr bei einer Reihe anderer hämolytischer Zustände (paroxysmaler Hämoglobinurie und perniziöser Anämie) empfohlen.

Um diese Zeit 1917 wurden von Schmerz und Wischo (Mitteilungen aus den Grenzgebieten 1917) die ersten Versuche mit intravenöser Einfuhr von Kalksalzen in das Blut unternommen. Ausgehend von der gerinnungsbefördernden Wirkung der Gelatine, die sie auf den Kalkgehalt derselben bezogen, gingen sie langsam ansteigend zur Verabreichung von Kalk-

salzen in physiologischer Kochsalzlösung über, die sie bis zu einer Größe von 1 *g* in 40 phys. Kochsalzl. intravenös mit dem Effekte einer Steigerung der Blutgerinnung verwendeten. Ungefähr um dieselbe Zeit führte D. Mandl (Zeitschr. f. Tuberkulose 1947, Bd. 28, p. 36) die intravenöse Kalkbehandlung in die Therapie der Lungentuberkulose ein, indem er von den verdichtenden Eigenschaften des Kalziums auf die lipoiden Bestandteile der Gewebe nach Herbst ausging. Er injizierte intravenös Kalziumchlorid, und zwar zuerst 5 cm^3 einer 3%igen, dann einer 5%igen und später einer 10%igen Lösung bei Tuberkulose. Er fand, daß tuberkulöse Diarrhöen und Nachtschweiße binnen 8 Tagen zurückgingen, auch auf die Hämoptoe hatte eine 5%ige Kalziumlösung, intravenös verabreicht, eine günstige, die Blutung stillende Wirkung. Die Nachprüfung dieser Angaben von Mendel (Med. Klinik 1920, Nr. 9) fügte neben einer Bestätigung dieser Angaben als Wirkung der Injektion von 5—10 cm^3 einer 10%igen Kalziumchloridlösung noch die vermindernde Wirkung auf die Sputummenge sowie die Begünstigung einer Entfieberung hinzu. Um dieselbe Zeit beschrieb Rose (Berl. klin. Wochschr. 1917, Nr. 43) seine Erfahrungen mit der Kalkharnstofflösung (Afenil). Ausgehend von dem Gedanken, daß subkutane und intramuskuläre Verabreichung Infiltrationen, intravenöse Verabreichung Thromben in den Venen hervorruft, hat er durch Darstellung der Kalziumchloridharnstoffverbindung ein Injektionsmittel gewonnen, welches die Verabreichung von solcher Kalziumlösung ohne lokale Reizerscheinungen ermöglicht. 10 cm^3 pro Injektion sollen nach Vollbracht (Monatschr. f. Ohrenheilk. 1919, 356) bei Heuschnupfen und Asthma nach 3—4 Injektionen (2 pro Woche) die Patienten mehr oder weniger beschwerdefrei werden lassen.

In der französischen medizinischen Literatur finden sich eine Reihe von Vorschlägen zur Verwendung hypertonischer Lösungen und vor allen anderen Traubenzuckerlösungen.

Als einer der ersten hat Mailach (Thèse de Paris 1889 zit. nach Hans Horst Meyer und Gottlieb, p. 342) die diuretische Wirkung des Traubenzuckers und auch des Milchzuckers zur Aufsaugung von Ödemen verwendet und empfohlen. Ob es sich da um hypertonische Lösungen handelt, konnte ich nicht feststellen.

In einer anderen (Thèse de Paris 1898) hat Mayard („Les sucres comme diurétiques") die diuretische Wirkung von Sacha-

roselösungen hervorgehoben, die durch Morphium, nicht aber durch Chloralhydrat gehemmt wird. Er hebt auch die mangelnde Toxizität derselben hervor.

Auf experimentelle Untersuchungen von Richet und Moutart-Martin hin (Compt. rend. 90), die bei Tieren mit intravenöser höher konzentrierter Zuckerinjektion diuretische Effekte nachweisen konnten, sowie auf Grund der Fortsetzung dieser Versuche durch Hedon und Arrous, Lamy und Meier (zit. nach Cheinisse, Presse méd. 1920, Nr. 21) hat vor allen anderen Fleig (de Montpellier) auf die Verwendbarkeit von hypertonischen Lösungen hingewiesen. Er wandte zuerst isotonische, dann später, wie er sagt „paraisotonische" Lösungen von Glykose, Laktose, Sacharose, Manit in der Lösung von 50 : 1000 an, später ging er zu einer Lösung von Glykose 300 : 1000 Wasser über, welch letztere Lösung er nicht mehr intra- und subkutan, sondern auch intravenös anwendete. Insbesondere die von Arrous und Jeanbrau gefundene diuretische Wirkung bei mehreren Fällen von Anämien bewog ihn, an dieser hypertonischen Lösung in intravenöser Verabreichung festzuhalten. Hervorheben möchte ich noch, daß Fleig die Zuckerlösung auch nach längeren Narkosen, um die Ausscheidung des toxischen Agens zu beschleunigen, verwandte. Die später als Begründer einer ausgebreiteten Verwendung der hypertonischen Zuckerlösungen erscheinenden Autoren Enriquez und Guttmann schreiben, daß diese Kenntnisse, die sich Fleig erworben und die schon mehrere Jahre zurückdatieren, nicht zu mehr als einer sehr vereinzelten klinischen Anwendung geführt haben. Die Furcht vor der schädigenden Wirkung der Zuckerlösung auf die Isotonie des Blutes verhinderte die Verbreitung dieser Methode. Es wurden nur isotonische und paraisotonische Lösungen unter die Haut oder in den Enddarm eingeführt, und zwar in Fällen, wo eine Kontraindikation gegen die Chlorlösungen in Rücksicht auf eine Chlornatriumretention mehr oder weniger bestand. Enriquez und Guttmann haben dann 1914 (La Presse méd. 1914, 14. 2. Acad. de méd., 6. Jänner 1915, Compt. rend. de la soc. de biol., Séance de Janv. 13) systematisch hypertonische Zuckerlösungen, 300 : 1000, und zwar 250—300 cm^3 langsam innerhalb einer Stunde in die Kubitalvenen einfließen lassen und damit eine weitere Anwendung der hypertonischen Lösungen angeregt. Die Autoren heben hervor, daß sie niemals Hämolyse gesehen

haben, auch keine mikroskopischen Veränderungen der Erythrozyten; es bestand vielmehr vollkommene Toleranz für die Lösungen und nur in den ersten zwei Stunden wurden 4—5 *g* Zucker ausgeschieden. In den späteren Stunden fand sich keine Zuckerausscheidung mehr vor und zwei untersuchte ausgesprochene Fälle von Zirrhose zeigten dieselbe zeitlich beschränkte Zuckerausscheidung wie die normalen Fälle; ebensowenig erfolgte eine Zuckerausscheidung im Stuhle. Diese Injektionen wurden mehrere Male wiederholt, so daß eventuell 1 *l* mit 300 *g* Zucker und 1200 Kalorien im Tage eingeführt wurden und auch unter diesen Umständen soll die Toleranz eine vollkommene sein. Sie beschreiben als unmittelbare Folgeerscheinungen eine Diurese und Besserung des Allgemeinzustandes. Als Indikationen zu dieser intravenösen Injektion bezeichnen sie vor allem anderen schwere Infektionskrankheiten, namentlich Pneumonien, von denen sie auch ein charakteristisches Beispiel anführen. Einen günstigen Einfluß der Injektion finden sie auch bei Intoxikationen, bei Kohlenoxyd- und Chloroformintoxikationen, sowie bei chronischen Inanitionszuständen, bei Magengeschwüren und schweren Blinddarmentzündungen. Auch bei Fällen von mechanischer Oligurie, den Folgen von hyposystolischen und asystolischen Zuständen, sehen sie insbesondere nach einem Aderlaß von der durchgeführten Infusion eine prompte „Diurèse d'urgence“ eintreten, welche die langsame Aktion der Herzmittel abzuwarten erlaubt.

Die kräftige diuretische Aktion der hypertonischen Zuckerlösung ist nach ihnen bedingt: 1. durch die herzstärkende Wirkung, die sie aus der Blutdrucksteigerung erschließen, und 2. erfolgt die Verbesserung der Diurese als Folge der Volumsvermehrung des Blutes.

Der diuretische Effekt der Lösung tritt aber nur ein, wenn der anatomische Zustand der Niere die Reaktion erlaubt. Bei chronischen Azotémien bewirken sie wohl Wasserdiurese, sie können aber den fortschreitenden Zustand der Azotémie nicht aufhalten.

Eine im Jahre 1920 erschienene Auseinandersetzung von Cheinisse (l. c.) erwähnt diese Untersuchungen von Enriquez und Guttmann sowie die Beobachtungen von Rathery und Boucheron, welche keine günstigen Wirkungen bei Nephritikern sahen, was übrigens den oben beschriebenen Folgerungen

von Enriquez nicht widerspricht. Hervorgehoben muß hier werden, daß Enriquez und Guttmann, wie aus einem Artikel von Cheinisse vom 2. April 1921 in der „Presse méd." hervorgeht, sich schon darüber klar waren, daß die diuretische Aktion nicht eine Funktion des Zuckers selber, sondern des physikalischen Zustandes der erhöhten Konzentration der eingeführten Lösung ist. Die Autoren erschließen das, da sie die Diurese mit allen hypertonischen Lösungen, welche immer sie anwendeten: Kochsalz, schwefelsaures Natrium, Urea erhielten.

In der amerikanischen medizinischen Literatur ist eine Verwendung der hypertonischen Zuckerlösung zeitlich zuerst von Lawrence Litschfield (Glycose intravenously as a therapeutic measure, Journ. amer. m. A. 71, 503 August 1917) seit dem Jahre 1914 allmählich in steigender Konzentration statt physiologischer Kochsalzlösung eingeführt worden. Er ging dabei von dem Symptomenbild bei akuten Infektionskrankheiten aus, für das er neben dem Infekt drei Faktoren, und zwar: die Dehydratation, die Intoxikation (Retention of waste products) und die „Nitrogen Starvation" verantwortlich machen zu müssen glaubte. Von diesen drei Faktoren schien der Dehydratationsfaktor der am wenigsten berücksichtigte und doch der wichtigste. Als klinische Zeichen dieser Dehydratation will er die rapide Atmung, die Pulsbeschleunigung mit kleinen Pulsen, die Blutdrucksenkung, die Trockenheit der Zunge und Haut, die Eingesunkenheit der Augen, die Kälte der Haut, die Unruhe und steigende Erregung und die Gewichtsabnahme ansehen. Alle diese „Folgen der Wasserentziehung", diesen Faktor bekämpft er in den nächsten Jahren ansteigend mit 5-, 10-, 15-, 20%igen Lösungen von Glykose, die er in der Menge von 500–800 ccm [illegible] körperwarm langsam im Verlaufe von 30–40 Minuten, 30–[illegible] Tropfen in der Minute, in die Armvenen einfließen läßt. Er beschreibt den völligen Umschwung in dem vorherigen [illegible] Zustande, das Verschwinden der [illegible] Symptome und das Auftreten von subjektivem Wohlbefinden und Ruhe bei den Patienten. In [illegible] der Fälle [illegible] Fieber. Er betont den Vorteil der Zuckerlösung gegenüber anderen hypertonischen Lösungen, [illegible] Gewebe [illegible] Lösungen [illegible] [illegible] wurden von [illegible]

über die Wirkungen von hypertonischen Glykoselösungen berichtet. (Intravenous Glycoseinjektion in Shock, I. A. m. A. 1917, 27. Okt. 1917.) Die letzteren Ausführungen beruhen auf Studien von Woodyat, Sansum und Wilder, die durch 2 Jahre hindurch den Effekt von protrahierten intravenösen Zuckerinjektionen bei verschiedenen klinischen Fällen einschließlich von 2 Fällen, welche gewisse Züge von Shock darboten, beobachteten. Sie betonen die Bedeutung der Zuckereinfuhr bis zur tolerablen Menge, da eine untertolerable Zuckereinfuhr nur Blutvermehrung an Zucker ohne Vermehrung von Zucker im Gewebe bewirkt. Dementsprechend injizieren sie Mengen von Zucker bis zum Betrage von 0·8—0·9 pro Kilogramm und setzen die Injektionen stundenlang fort. Auch unter diesen Umständen fanden sie keine ausgesprochene Glykosurie. Als das Wirksame bei diesen Injektionen werden beide Ingredienzien, sowoh ldas Wasser als auch der Zucker angesehen. Es wird aber auch der Abstrom von Toxinen aus den Geweben ins Blut und ihre Ausscheidung durch den Urin als wichtig für die Wirkung angesehen. Auch der Gewebshunger, der bei verschiedenen Infektionskrankheiten bestehen soll, wird durch das Eindringen des Zuckers in die Gewebe und Verbrennung daselbst beseitigt.

Wenn man die physiologischen Grundsätze der Behandlung sowohl bei Litschfield als auch bei Erlanger in ihren Ausführungen durchstudiert, so tritt uns in beiden Arbeiten ein sekundärer Zustand vermehrten Wassergehaltes in den Geweben infolge Eintrittes von Glykose oder auch Salz ins Gewebe entgegen. Diese Wasservermehrung infolge des Eintrittes von Zucker und Salz in das Gewebe soll sich noch steigern durch Einströmen von Wasser, wodurch die Wasserverarmung der Gewebe behoben wird. Die vermehrte Diurese erklären die Autoren aus der Wasseranziehung des Zuckers, der einerseits im Blute Hydrämie, anderseits auf der Urinseite der Nierenmembran Wasser anzieht und damit Polyurie bewirkt.

Diese Mitteilungen haben Glifort W. Wells und R. C. Blankinship (J. o. A. m. A., 1920, 10. June) bewogen, diese Zuckerinjektionen bei der Influenzapneumonie des Jahres 1919 in großem Maße zu erproben. Auch bei dieser schwersten Erkrankung berichten sie über das Gewöhnliche hinausgehende günstige Wirkungen, von alle 12, 18 bis 24 Stunden erfolgenden Infusionen von hypertonischen Zuckerlösungen bei über

von E[illegible] werd[illegible] tike[illegible] her[illegible] Ak[illegible]

[illegible]enzapfen[illegible]

[illegible]aktivität

[illegible]nischen [illegible]

[illegible] Monaco [illegible]

[illegible] eine Rede [illegible]

[illegible]perforats[illegible]

[illegible] Vergangen[illegible]

[illegible]

der Sekretion, die histologisch von Curcy an der Brustdrüse des Lammes nachgewiesen wurde, mit der Gefäßwirkung der Zuckerarten. Consentino studierte den Effekt bei Herz- und Nierenkrankheiten und bei inneren Blutungen, während Piantoni ihren Effekt auf Inanitionszustände und die Cholera studierte. Liotta untersuchte den direkten Effekt der Rohrzuckerlösung an septischen Wunden und studierte die hämostatische Wirkung derselben an den Wunden.

Lo Monaco fand eine Verminderung der Bronchialsekretion bei verschiedenen Lungenkrankheiten und diese führte ihn dazu, in täglichen intrakutanen Injektionen von Rohrzuckerlösungen von 4—5 cm^3 ein wirksames therapeutisches Agens bei der Behandlung der Tuberkulose zu sehen.

Von dieser Verwendung der Rohrzuckerlösungen möchte ich aber hier nicht weiter sprechen, da sowohl die Empfehlung als Heilmittel bei Tuberkulose als auch die Art der Verwendung (Aflegmatolo und Sacharosile) einer ernsten Erwägung nicht würdig erscheint. Trotzdem kann bei der Anwendung von Rohrzucker bei gewissen Symptomen der Krankheit an der Bronchialsekretion, an der Schweißsekretion und auch an Diarrhöen, wie insbesondere Gerber („Münchn. med. Wochschr." 1919) hervorhebt, ein Rückgang von pathologischen Erscheinungen und damit eine gewisse Besserung von Symptomen gesehen werden.

Die von Lo Monaco gesehene Beeinflussung der verschiedenen Sekretionen beim Menschen wurde von Dr. v. Medevielle am Congrès de Physiol., Paris, Juillet 1920, auch für intravenöse Rohrzuckerinjektionen bestätigt.

Während in dem vorhergehenden Kapitel die Verabreichung hypertonischer Lösungen zum größten Teil in das Blut selber besprochen wurde, soll jetzt auf die Verwendung solcher hypertonischer Lösungen im Gewebe, beziehungsweise in Hohlräumen übergegangen werden. Der Gedanke einer solchen Verwendung erscheint noch kühner, wenn man berücksichtigt, daß im Gewebe nicht so schnell wie im Blute durch die Zirkulation ein Ausgleich einer mit der Einführung auftretenden Konzentrationsänderung erfolgen kann.

Als Hindernis für die Durchführung eines solchen Gedankens erschienen die im vorliegenden in der Einleitung ausgeführten Tierexperimente, die für eine Schädigung des Ge-

webes und des Organismus durch Abweichung von der physiologischen Kochsalzlösung sprechen.

Die Versuche Schleichs (Deutsche Medizinalzeitung 1891, Nr. 8), mit einer hypotonischen Kochsalzlösung Anästhesie herbeizuführen, wurden durch den geglückten Versuch Brauns, durch Suprareninzusatz die Novokainlösung zu einem vollkommenen Anästhetikum zu machen, soweit verdunkelt, daß Schleichs Vorstoß gegen die Alleinberechtigung isotonischer Lösungen im Gewebe als gescheitert anzusehen war.

In seinen experimentellen Untersuchungen und Erfahrungen über Infiltrationsanästhesie (Arch. f. Klin. Chir. 1898, Bd. 57) hatte Braun mit Hilfe des Schleichschen Quaddelversuches festgestellt, daß innerhalb eines verhältnismäßig großen Konzentrationsspielraumes zwischen 0·55 und 2·5 Kochsalzlösung eine Toleranz des Gewebes in dem Sinne bestand, daß die Einverleibung solcher Lösungen keine intensive Schmerzempfindung noch auch schwere Quellungserscheinungen auslöst. Trotzdem kommt Braun zu dem Schlusse, daß zu Gewebseinspritzungen, welchem Zweck sie auch dienen mögen, nur Flüssigkeiten verwendet werden dürfen, welche annähernd den gleichen osmotischen, den gleichen Gefrierpunkt besitzen wie die Gewebssäfte des menschlichen Körpers. (Braun, „Die örtliche Betäubung", 6. Aufl., p. 61.)

Damit war, der Autorität des Autors folgend, jede Änderung des osmotischen Verhältnisses bei Gewebseinspritzungen strenge verpönt. Der Irrtum Brauns, welcher Blut- und Gewebssäfte identifiziert, führte ihn zu dem Schlusse der streng einzuhaltenden Isotonie der eingespritzten Lösungen. Dementsprechend müssen die im folgenden besprochenen Versuche als klare der Schullehre sich widersetzende Emanzipationsbestrebungen gegen die herrschende Lehre angesehen werden.

Wenn auch eigentlich nicht vollkommen hiehergehörig, sollen hier gewisse Erörterungen und Vorschläge Hermann Strauß' (in den Verhandlungen des 18. Kongresses für innere Medizin 1900, S. 564) besprochen werden, weil sie einer klinischen Verwendung osmotischer Konzentrationsänderungen, die auch die Prägung des Wortes „Osmodiätetik" zeitigte, das Wort reden.

Ausgehend von seiner mit Roth gemeinsam nachgewiesenen regelnden Tätigkeit des Magens auf den osmotischen Druck

seines Inhalts, bezeichnet er diese osmotische Druckregulierung als eine Schutzwirkung desselben für den Darm und das Blut, um eine Überflutung dieser beiden Organe mit gelösten Stoffen hintanzuhalten. Da er das Auftreten häufiger und intensiver Schwankungen des osmotischen Druckes in den Geweben keineswegs als ein so bedeutungsloses Vorkommnis bezeichnet, daß wir es ganz übersehen dürfen, glaubt er, daß die Ernährungstherapie an diesen Fragen nicht vorübergehen darf. Speziell da nicht, wo der Nierenregulator z. B. bei Nephritiden einen Defekt in der Leistung aufweist. Intensive Druckschwankungen sollen vermieden werden, nicht die geringe, nach Mahlzeiten auftretende physiologische Erhöhung des osmotischen Druckes des Blutes, denn diese können der Resorption aus dem Darme nur nützen, indem sie die in den Darmzotten zirkulierenden Gewebssäfte auf eine höhere Spannung bringen. Er zieht aus diesem Studium der osmotischen Verhältnisse im Magen auch praktische Folgerungen. Lösungen von hoher osmotischer Konzentration können durch Erregung einer Flüssigkeitsabscheidung in den Magen bei der Bekämpfung gewisser Symptome der Hyperazidität therapeutisch verwendet werden, und daher hat er und Clemm, wie er ausführt, bereits seit 4 Jahren Zuckerlösungen von starker Konzentration gegen die Säurebeschwerden der Hyperaziden angewendet. Im Gegensatz dazu sind nach Strauß bei Fällen von motorischer Insuffizienz Flüssigkeiten von hohem osmotischen Drucke, starke Weine, möglichst zu meiden, da sie neben ihrer resorptionsfördernden Wirkung noch die Eigenschaft besitzen, die Wasserausscheidung in den Magen zu verstärken, was mit einer erhöhten Belastung der Motilität gleichbedeutend ist.

Die erste Verwendung solcher hypertonischer Lösungen im Gewebe und in serösen Höhlen stammt von Kuhn aus dem Jahre 1911. (Langenbeck, Arch. f. klin. Chir. 1911, 96, 759, 825: „Die Zuckerbehandlung der Bauchfellentzündung.") Der Autor verwendet 5—20%ige Dextroselösung, die er in die Bauchhöhle einführt. Nachdem derselbe die Bedeutung der Zuckerlösung für die abtötende Wirkung insbesondere auf Bakterien festgestellt hat, untersucht er in zweiter Linie die physikalisch-physiologischen Vorgänge im Bauchraum bei der Bauchfellentzündung. Es ist dies in erster Linie die durch die Zuckereinfuhr vermehrte Sekretion im Bauchfell, die er als

günstig hervorhebt. Die weiteren Momente, die Isolierung der einzelnen Darmschlingen durch die dickere Lösung, die Hemmung der Fibringerinnung durch den Zucker, sowie endlich die Selbstausspülung des Bauchfells stellen sich ihm als wichtige Faktoren in dem Kampfe gegen die mechanischen Folgen der Bauchfellentzündung dar und er schließt mit einer warmen Empfehlung der Verwendung höhergradiger Zuckerlösungen bei der Peritonitis.

Im Jahre 1915 hat Almroth Wright (ref. Grile, Surgery gynaec. and obstet. 1915, June, 1191), von der Vorstellung ausgehend, daß ein vermehrtes Ausfließen von Lymphe aus der Wunde durch hypertonische Lösungen (5% Natriumchloridlösung mit $^1/_2$% Natrium citricum) bedingt wird, was auf die Wundheilung einen günstigen Einfluß haben dürfte, dieses Wundverfahren in Form von Umschlägen, Berieselungen und Bädern mit der Lösung empfohlen. Moynihan (l. c.) hat sich diesem Verfahren angeschlossen und es wurde diese „Lymph lavage" bei Kriegsverletzten in großem Maße angewendet. Wilehouse (l. c.) hat dafür eine konzentrierte Dextroselösung mit 1:80 Karbol verwendet.

Auf deutscher Seite wurde ein ähnlicher Vorgang, aber in beschränkterem Maße von Rogge angewendet. Dieser setzt in seiner Veröffentlichung (in Bruns Beiträgen 1917, Bd. 106, S. 167) auseinander, daß er neben einer direkten Antisepsis eine indirekte oder physikalische Antisepsis anwendet; dieselbe soll, im Gegensatz zur direkten Wirkung auf die Bakterien, indirekt dadurch, daß sie die Kampfkräfte des Körpers unterstützt, wirken. Er zitiert das Wrightsche Verfahren, das auch von Bruns 1916 warm empfohlen wird. Sein Verfahren beruht auf Versuchen, die er seit dem Jahre 1912—1914 auf Veranlassung von Rindfleisch mit höherprozentiger Kochsalzlösung zur Wundheilung unternommen hat. Ausgehend von der Tatsache, daß höhergradige Kochsalzlösungen das Wachstum der Bakterien hemmen (Pökeln, versalzene Nährböden), daß sie also als Antiseptika anzusehen sind, hatte Rindfleisch den Gedanken, das Kochsalz in einer so abgestuften Verdünnung in die Wundbehandlung einzuführen, daß es einerseits als Antiseptikum wirkt, anderseits das lebende Gewebe nicht schädigen soll. Dabei rechnen Rindfleisch und Rogge ebenso wie Wright mit einer vermehrten Lymphsekretion infolge Umschaltung

des Lymphstromes und mit einer verstärkten Hyperämisierung der Wunde. Bei Tierversuchen mit Streptokokkenperitonitis wirken 5—15%ige Kochsalzlösungen vorher, gleichzeitig und unmittelbar darnach, nicht aber später mehr antiseptisch. Die vermehrte Menge von Bauchfellexsudat (bis fünfmal so viel als bei normalen Tieren) nach Kochsalzbehandlung zeigte auch eine durch Lymphorrhöe bedingte antiseptische Wirkung an. Es zeigt sich also, daß höherprozentige Kochsalzlösungen als Ätzmittel, beziehungsweise als Reizmittel funktionieren. Rogge kommt zu dem Schlusse, daß sie bei frischen Wunden ein gefährliches Mittel darstellen, da die Reizung der Wunde in den Vordergrund tritt. Sie zerstören in antiseptisch wirksamen Dosen den noch im Bau befindlichen Schutzwall und sollen daher bei frischen Wunden vermieden werden. Bei alten Wunden aber, bei denen ein Reiz bis zur Ätzwirkung oft sogar erwünscht ist, leistet die 1—3—5%ige Kochsalzlösung gute Dienste. Sie erzeugt einen Lymphstrom und rasch aufschießende rote Wundgranulationen. Diese physikalische Wundbehandlung muß in Pausen und mit wechselndem Prozentgehalt durchgeführt werden. Ältere Wunden bei Sepsis sind wie frische Wunden anzusehen. Der Schutzwall ist hier noch nicht gefestigt, sie sind für Infektionen zugänglich. Eine Ausnahme machen die serösen Häute. Diese vertragen das Kochsalz besser als das Körpergewebe. Es wurden daher von Rogge alle diffusen Bauchfellentzündungen mit 5—10%iger Kochsalzlösung gespült. Die Erfolge waren besser als die mit der physiologischen Kochsalzlösung, doch dürften nach Rogge auch hier 1—2—3%ige genügen und daher vorzuziehen sein, insbesondere zu Spülungen des Bauches, der Brust und von Gelenkshöhlen. Auch hier tritt die vermehrte Sekretion, das Auswaschen der Wunde durch den Körper selber als günstig wirkendes Moment deutlich zutage. Diese therapeutischen Maßnahmen werden mittels feuchter Saugverbände durchgeführt. Stieda veröffentlicht (in der Deutschen med. Wochschr. 1918, 32 und in der Münchn. med. Wochschr. 1918, 3) ähnliche Erfahrungen mit einer 10%igen Kochsalzlösung. Auch er bezeichnet die Behandlung als Reizbehandlung. Mit der Reinigung der Wunde bei infizierten Wunden kommt die Entfieberung.

Wir sehen, daß in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts in der medizinischen Literatur allenthalben hypertonische Lösun-

subkutane Einführung zu dem gleichen Erfolge der Sekretionshemmung führen soll. Ich möchte nur hervorheben, daß m. E. in den später zitierten Ausführungen von Novi sowie des Bottazzi-Schülers Japelli, die von Lo Monaco und seinen Schülern unberücksichtigt gelassen werden, ein viel strikterer Beweis der Hemmung der Sekretionen, sowie auch ein Hinweis auf die Wirkung, beziehungsweise auf den Mechanismus dieser Wirkung erbracht wird, als in den ganzen Untersuchungen der Schüler Lo Monacos.

4. Eigene Versuche und Beobachtungen über die endovenöse Wirkung hypertonischer Lösungen. Bestätigung der Wirkungen durch andere Autoren.

Bei einer Nachprüfung der Büdingenschen Herztherapie mit $12^1/_2$%igen Traubenzuckerlösungen an meiner Abteilung, die im Spätsommer 1920 begonnen wurde, habe ich bei 2 Fällen von Herzmuskelstörungen, die durch Flüssigkeitseinschränkung und Diuretika ihre Ödeme verloren hatten, einen auffallenden trockenen Zustand der Haut nach den intravenösen Zuckerinjektionen beobachtet. Die Haut an den Händen, Füßen und auch am Bauch war auffallend schlaff und ließ sich in Falten aufheben, die sich nur langsam ausglichen. Dieser Zustand der Haut, der in beiden Fällen auch noch am nächsten Tage nach der Injektion sich vorfand — sogen. Sklerem der Haut —, forderte die Untersuchung der Resorption durch eine subkutan zu verabfolgende physiologische Kochsalzlösung heraus. Als mein Assistent Dr. Eckhart diese in der Menge von 200 cm^3 unter die Bauchhaut einfließen ließ, sahen wir zu unserem Erstaunen dieselbe binnen Minuten verschwinden. Wir mußten also eine starke Resorptionssteigerung annehmen, und es wurde nun diese systematisch an diesen und an anderen Patienten vor und nach der Zuckerinjektion, und zwar namentlich an Stellen, wo das Fehlen oder geringe Entwickeltsein von Muskulatur und der nahe Knochen eine genaue Abschätzung der Dauer des Erhaltenbleibens der subkutanen Schleichschen Hautquaddel erlaubte, untersucht. Wir injizierten zu diesem Behufe abgemessene Mengen, zuerst 5, dann 10 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung, vorwiegend in die Ulnarseite der Vorderarmfläche. Bei den Vorversuchen ergab sich, daß bei normalen Menschen die Zeit bis zur Resorption der Hautquaddel

[illegible] auch bei der intra- [illegible] Zuckerlösung, die aber nur [illegible] werden konnte, eine ähnliche Erscheinung [illegible] in der menschlichen Haut finden. [illegible] ging die Resorptionszeitkurve von [illegible] in den ersten 3 Stunden zurück, um danach zur [illegible] Bei dieser Form der Zuckereinwirkung [illegible] die dadurch bedingte Resorptionsbeschleu- [illegible] Anfangserscheinung und ein kurz- [illegible] Unterschied von dem Verhalten der [illegible] Zuckereinfuhr, wo die eigentliche [illegible] nach 6 Stunden beginnt, aber [illegible] anhält, also eine Spät- [illegible]

[illegible] beschleunigung in der [illegible] Methodik der Resorptions-

prüfung kontrollieren und ich bin daher zur Prüfung der Resorptionsverhältnisse bei Jodeinfuhr in den Körper übergegangen. Zuerst wurde die Jodresorption vom Magen geprüft, indem eine gut verschlossene Jodkapsel geschluckt wurde. Dabei muß strengstens darauf geachtet werden, daß die Jodkapsel nicht im Munde aufgeht, wofür aber durch den anfänglich negativen Ausfall der Jodprobe im Speichel eine gewisse Gewähr gegeben ist. Wenn man sich nun auch noch hütet, durch Aufstoßen jodhaltigen Mageninhalt in den Mund zu bekommen, so kann man im Selbstversuch insbesondere diese Fehlerquelle der internen Jodzufuhr vermeiden. Die Prüfung auf die Resorption bei dieser Jodzufuhr wurde im Speichel und im Urin vorgenommen. Man findet beim normalen Individuum und leeren Magen — nicht nach Mahlzeiten, wo die Speichelbildung ermüdet ist und daher die Jodausscheidung im Speichel erschwert ist —, daß das Jodnatrium sich in zirka 5 Minuten im Speichel nachweisen läßt. Macht man die Probe unmittelbar nach der Zuckerinjektion, so zeigt es sich, daß es etwas weniger als 2 Minuten dauert bis man im Speichel Jod nachweisen kann. In den nächsten 4 Stunden fällt die Prüfung durch Jodeinfuhr anders aus, es geht die Schnelligkeit der Jodausscheidung, die natürlich bei jedem Fall nur einmal geprüft werden kann, wesentlich zurück auf 7—8 Minuten. Später findet man bei gastraler Verabreichung des Jods ungefähr normale Werte, zirka 5 Minuten, manchmal auch etwas weniger. Die Ausscheidung im Urin bei stomachaler Einverleibung ist so wechselnd, daß sie nicht gut verwertet werden kann. Die subkutane Jodeinfuhr (10%ige Lösung) ($2\,cm^3 = 0{\cdot}2$ Jodnatrium) läßt Jod beim Normalen nach zirka 15 Minuten im Speichel und nach zirka $^3/_4$ Stunden im Urin erscheinen; nach Zuckerinjektion sind die Zeitwerte höher (20—30 Minuten), im Harn ungefähr nach 1—$^5/_4$ Stunden. Bei intrakutaner Jodeinfuhr, und zwar Einpinselung einer abgemessenen Menge 5 *g* Tinct. jodi in die Haut an der Brust und am Rücken erscheint normalerweise das Jod in zirka 5 Minuten im Speichel, während es nach Zuckerinjektion stundenlang braucht, in 5 Fällen überhaupt nicht in 12 Stunden im Speichel erschien. Da in der Mehrzahl dieselben Patienten immer wieder zu verschiedenen Zeiten untersucht wurden, so war mit der sicher recht ungenauen Methodik doch ein gewisser Einblick in die Resorptionsverhältnisse der Haut zu erwarten. Der Widerspruch zwischen der mit der Koch-

[illegible] Beschleunigung der Resorption gegen- [illegible] Jodlösung ließ ver- [illegible] Prüfung der Resorption mit der Jodmethode neben der Resorption auch der Faktor der Jodausscheidung [illegible] eine Rolle spielt. **Man konnte sich** [illegible] daß diese Behinderung der Jodausscheidung, die dann [illegible] nach der Größe der im Blut jeweilig vorhandenen [illegible] eine verschiedene Größe annehmen könnte. Bei [illegible], der bei der langsamen und schwachen Resorption bei intrakutaner Einverleibung bestehen dürfte, könnte [illegible] Bedeutung erlangen, bei hohem Jodgehalt im Blut wie er bei gastraler Einverleibung statthat, [illegible]

[illegible] Resorptionsverhältnisse an anderen Geweben [illegible] habe ich Herrn Kollegen **Zemann**, der [illegible] Kehlkopf- und Ohrenheil- [illegible] von Patienten gegen [illegible] zu prüfen. [illegible] Behandlung [illegible]

[illegible]

venösen Zuckerinjektion verabfolgt, eine stärkere Wirkung entfalteten. So wurden bei gleichmäßigen Zuständen für denselben Patienten die schmerzstillende und ein anderesmal die schlafmachende Dosis bestimmt und wir konnten dann feststellen, daß von Dosen, die sonst keinen Effekt hatten, Wirkungen auftraten, wenn sie in die Zeit nach einer intravenösen Zuckerinjektion fielen.

Die oben beschriebenen objektiv nachweisbaren Folgezustände der intravenösen Traubenzuckerinjektionen, die allgemeine Steigerung der Resorptionsgeschwindigkeit sowie die einigermaßen durch das Verhalten der Jodausscheidung wahrscheinlich gemachte Behinderung von Sekretionsvorgängen waren nun, da sie zu gleicher Zeit auftraten, einer gemeinsamen Erklärung zu unterziehen, beziehungsweise ihr gemeinsames Auftreten, insoweit es an Versuchen am Krankenbette möglich [illegible] mit ein und demselben veränderten Faktor in Zusammenhang zu bringen. Es schien mir damals einleuchtend, [illegible]
gänge mit einer gewissen Strömung, einem [illegible]
als mit einem bloß passiven Zustand des Gewebes [illegible]
Veränderung des Wassergehaltes, zu erklären. [illegible]
gang konnte durch seine zentripetale Richtung [illegible]
gung der Resorption hervorrufen und [illegible]
Hemmung des zentrifugalen Exkretions[illegible]
will aber gern zugestehen, daß [illegible]
Krankenbette keine ausreichende Grundlage [illegible]
zur Verfügung stand. Ich möchte [illegible]
in einem späteren Abschnitt [illegible]
gemachten Tierversuche und [illegible]
gängen in Blut und Gewebe [illegible]
sind, eingehen. In Fortführung [illegible]
nachweisen, daß die gleiche [illegible]
Verkürzung der Resorption [illegible]
von 20 *cm*³ einer 20%igen [illegible]
kürzung der Resorption [illegible]
Fällen bei ungefähr [illegible]
Traubenzuckerlösung [illegible]
20 *cm*³ einer 20%igen [illegible]
ähnliche Verkürzungen [illegible]
war es festgestellt [illegible]
eine Folge der [illegible]

nicht die Folge einer spezifischen pharmakologischen Wirkung des Zuckers waren.

Diese von uns postulierte Strömung vom Gewebe ins Blut haben wir nun zu Heilversuchen verwendet. Dabei wurden in Rücksicht auf die Erfahrungen mit „Afenil“ die Exsudationszustände vor allem berücksichtigt. In erster Linie wurde die anfänglich starke zentripetale Strömung, die sich namentlich an den inneren Organen ausprägt, zur Paralysierung von entgegengesetzt gerichteten Exsudationsströmungen aus dem Blute ins Gewebe verwendet. Ich habe mich über solche gelungene Versuche seinerzeit (in einem Vortrage in der Sitzung der Ärzte in Wien am 14. Jänner 1921, publiziert in der „Wr. klin. Wochschr.“ 1921, Nr. 4) folgendermaßen geäußert: „Es hat den Anschein, als ob es uns in 4 Fällen von Lungenödem, 3 entzündlichen Lungenödemen bei Grippepneumonien und einem Stauungslungenödem bei Herzschwäche gelungen ist, symptomatisch das Lungenödem im Sinne einer Rückbildung zu beeinflussen. Der Tod des einen Patienten an Herzschwäche erfolgte ohne Erscheinungen an Lungenödem, der Tod eines Grippekranken nach abklingender Lungenentzündung nach Wochen an Myelitis und Dekubitus.“ Ich habe damals schon hervorgehoben, daß ich nach Feststellung dieser Resultate in einer Arbeit von Ellinger (Münchn. med. Wochschr. 1920, Nr. 43) eine gelegentliche Bestätigung der günstigen Wirkung von intravenösen Zuckerinjektionen bei Lungenödem im Tierversuch gefunden habe. Derselbe schreibt, daß es ihm gelungen ist, 50% seiner mit Phosgen vergifteten Tiere vor dem Tod an Lungenödem durch Injektion einer 25%igen Traubenzucker-Ringerlösung zu retten. Ich habe damals weiters berichtet, daß 2 Fälle von Catarrhus pituitosus Laennec, die seit Jahren bestanden, und von denen der eine eine Sputummenge von 750 cm^3 pro Tag hatte, auf Zuckerinjektionen eine derartig wesentliche Besserung zeigten, daß sie in fast auswurfslosem Zustande entlassen werden konnten und auch heute noch nach Wochen von dem quälenden Leiden befreit sind. Ich habe weiters damals ausgeführt, daß wir genügende Anhaltspunkte dafür zu haben glauben, daß es uns in mehreren Fällen gelungen ist, bei frischen serösen Exsudaten nach der Punktion ein Wiederauftreten von Exsudat durch intravenöse Zuckerinjektion zu verhindern. Ich möchte gegenwärtig an dieser Stelle diesen Heilversuchen keine neuen hinzufügen,

sondern erst später in einem eigenen Kapitel einige Bemerkungen und Beobachtungen über diese Wirkungen einflechten.

In zweiter Linie habe ich die gesteigerte Resorption zu Heilzwecken ausgenützt, indem ich Herrn Prof. Dr. Alfred Exner (den Chirurgen in unserem Spitale) bewog, den Einfluß auf die Inhalationsnarkose zu untersuchen. In dritter Linie wurden gemeinsam mit Herrn Dozenten Dr. Hans Lauber, Primarius der Augenabteilung an unserem Spital, Versuche zur Behandlung exsudativer Augenkrankheiten mittels intravenöser Zuckereinspritzungen vorgenommen.

Ich muß insbesondere auf den Einfluß intravenöser Zuckerinjektionen auf die Narkose hier genauer eingehen, nachdem es ein böses Schicksal gewollt hat, daß mein ausgezeichneter Mitarbeiter Prof. Dr. Alfred Exner in jungen Jahren der Wissenschaft und seinen Angehörigen durch ein bösartiges Leiden entrissen wurde.

Exner berichtete in der angegebenen Sitzung der Gesellschaft der Ärzte am 14. Jänner 1921 darüber folgendermaßen:

(Aus der chirurgischen Abteilung des Spitales der Barmherzigen Brüder in Wien. Über den Einfluß intravenöser Zuckerinjektionen auf Narkosen. Von Prof. Alfred Exner, publiz. „Wr. kl. W." 1921, Nr. 4.)

„Angeregt durch die Versuche Stejskals habe ich vor kurzem begonnen, den Einfluß von Traubenzuckerinjektionen an chirurgischem Material zu prüfen. Ich will heute nur über die Beeinflussung der Narkose durch 40 *cm*³ 25%iger Zuckerlösung, die zirka 10 Stunden vor der Operation intravenös injiziert wurde, sprechen. Ich habe mich zu diesen Versuchen entschlossen, da mir seit vielen Jahren aufgefallen war, daß die Narkosen bei Diabetikern auffallend rasch zu erzielen sind. Ich hatte den Eindruck gewonnen, daß derartige Patienten im allgemeinen leichter einschlafen und weniger Narkotikum brauchen als Nichtdiabetiker. Das zweite Moment, das mir diesen Gedanken nahelegte, ist die bekannte Tatsache, daß hochgravide und gebärende Frauen im allgemeinen auffallend leicht zu narkotisieren sind, wenig Narkotikum brauchen und nachher kaum von den bekannten Narkosewirkungen geplagt werden. Während die Diabetiker alle eine Störung des Zuckerhaushaltes haben, ist dieselbe bei Graviden nur in einem größeren Prozentsatz gestört. Nach v. Noorden und Salomon zeigen 10—20% aller

Exner hat dann in einer zweiten Publikation folgende Ausführungen gemacht: „Nachträgliche Mitteilung über Beeinflussung der Narkose durch Zucker.“ (Wr. klin. Wochschr. Nr. 6, 1921.) „Nach den Ausführungen Stejskals sind für die günstigen Einwirkungen auf den Verlauf der Narkose durch intravenöse Zuckerinjektionen unter ersteren zwei Momente maßgebend: die zumindest partielle Ausschaltung des Shocks in seinen körperlichen Symptomen, die nach unseren Beobachtungen vorhanden zu sein scheint, und eine sedative Wirkung auf das Nervensystem. Ein drittes Moment bildet nach meiner Meinung die verstärkte, vielleicht protrahierte Morphinwirkung. Günstig wirkt ferner zweifellos der erwähnte geringe Verbrauch an Narkotikum.

Noch ein Wort von der Verwendung einer 50%igen Zuckerlösung in Klysmaform (50 *g*), 1—2 Stunden vor der Narkose. Auch hier scheint eine gewisse Beeinflussung der Narkose im früher erwähnten Sinne vorzuliegen, wenn auch die Wirkung unzweifelhaft eine geringere war. Diese geringeren Wirkungen sind wohl darauf zurückzuführen, daß stärkere Einflüsse auf das Gewebe bei der Kürze der Zeit nicht anzunehmen sind. Daher kann durch Subtraktion der beiderseitigen Wirkungen auf die Narkose einigermaßen eine Vorstellung über die Wirksamkeit einzelner Faktoren gewonnen werden. Daß auch im Darm viel Zucker abgebaut wird, haben die Versuche von Neukirch und Rona (Pflügers Arch. 1912, Bd. 144) gezeigt. Diese Form der Narkose könnte bei akuten Fällen versucht werden.“

Die zweite Wirkung, die auf der Förderung der Resorption beruht, wurde an Augenkrankheiten studiert, wie aus folgenden Ausführungen hervorgeht.

„Zur Behandlung exsudativer Augenerkrankungen mittels intravenöser Zuckereinspritzungen. Von Priv.-Doz. Dr. Hans Lauber.“ (Wr. klin. Wochschr. Nr. 4, 1921.) „Auf Anregung des Herrn Prof. Stejskal wurden einige Fälle von exsudativen Augenerkrankungen mittels intravenöser Einspritzung von 40 cm^3 25%iger Zuckerlösung behandelt, über die kurz berichtet werden soll. 1. Ein 54jähriger Mann mit beiderseitiger Neuroretinitis auf Grund eines arteriosklerotischen Nierenleidens. Zu Beginn der Beobachtung bestanden die folgenden Verhältnisse: Rechtes Auge S = 6/36; Papille ca. 2 D., geschwollen, grau-

rötlich, trübe, ebenso wie die umgebende Netzhaut, in der vereinzelte Blutungen bestanden. Gesichtsfeld von innen unten eingeschränkt. Linkes Auge: Geringe Schwellung und Verschleierung der Papille, keine Netzhautveränderungen. S = 6/12. Nach einer Zuckerinjektion trat innerhalb von 3 Tagen eine Rückbildung der Schwellung der Papille und des Netzhautödems ein; nun wurde die atrophische Abblassung der Papille deutlich sichtbar. Die rechte Papille war vollständig zur Norm zurückgekehrt. Rechtes Auge: S = 6/24, linkes Auge: S = 6/8. Gesichtsfeldeinschränkung rechts geringer. Rechts bestanden schwere arteriosklerotische Gefäßveränderungen in der Netzhaut, welche in der nachfolgenden Zeit zum Sinken der Sehschärfe unter Fortschritt der Atrophie führten. 2. 60jähriger Mann, der mit einer schweren rheumatischen Iritis auf die Abteilung kam. Rechtes Auge infolge komplizierter Katarakt fast erblindet. Die Iritis, die mit reichlicher fibrinöser Exsudation verlaufen war, heilte unter Aspirin und Schwitzkur ab. Es blieben reichliche, dichte Glaskörpertrübungen, wodurch das Sehvermögen auf 6/60 herabgesetzt war (— 3,0 D.); der Augenhintergrund war nur andeutungsweise sichtbar. Am 23. Dezember die erste Zuckereinspritzung, darauf am 28. Dezember S = 6/24 mit — 2,50 D. sph. Am 29. Dezember die zweite Einspritzung; am 31. Dez. S = 6/8 mit — 1,0 D. sph. Glaskörper fast ganz klar, Augenhintergrund normal. 3. 43jährige Frau, seit Dez. 1919 in Beobachtung wegen beiderseitiger chronischer Iridozyklitis auf tuberkulöser Grundlage. Rechtes Auge: S = 6/36 mit — 5,50 D. sph. Linkes Auge: S = 6/12 mit — 1,0 D. sph. Präzipitate, spärliche hintere Synechien, Glaskörpertrübungen. Alle Veränderungen rechts ausgesprochener als links. Die Behandlung, auch die mit Tuberkulin, blieb erfolglos. Die Tuberkulinreaktion war positiv ausgefallen. Nach einmaliger Zuckereinspritzung geringe Aufhellung der Glaskörpertrübungen. Rechtes Auge: S = 6/24? Linkes Auge 6/8?

In einem 4. Falle, einer myopischen Netzhautablösung, haben zwei Zuckereinspritzungen keine funktionelle Besserung herbeigeführt. Die Netzhautablösung hatte sich etwas abgeflacht, was aber auch sonst bei der gleichzeitig durchgeführten Liegekur vielleicht eingetroffen wäre. Eine Vergrößerung der Netzhautablösung, die ich als möglich erklärt hatte, trat nicht auf.

Die beiden letzten Fälle sind mit großer Zurückhaltung zu werten, da der dritte im Anfang der Behandlung steht und die Besserung nur eine geringfügige ist; dabei muß in Betracht gezogen werden, daß alle früheren Behandlungsverfahren ergebnislos geblieben waren und die erste Besserung unmittelbar nach der Zuckereinspritzung auftrat. In den beiden ersten Fällen ist der Verlauf auffallend. Eine rasche Rückbildung einer Papillenschwellung und eines Netzhautödems bei einer Neurorenitis auf Grundlage eines Nierenleidens ist ein außergewöhnliches Vorkommnis; ebenso sind wir nicht gewohnt, eine so rasche Rückbildung von Glaskörpertrübungen nach Iridozyklitis zu sehen. Der auffallende Verlauf der beiden Fälle ist doch wohl mit der Behandlung in Zusammenhang zu bringen und es erscheint daher die intravenöse Zuckereinspritzung vielleicht als ein Mittel, um exsudative Vorgänge im Augeninnern zur Rückbildung zu bringen."

Bezüglich beider dieser Wirkungen hat sich dann im folgenden durch klinische Beobachtung der Fälle feststellen lassen, daß bei der Narkose an dem Verlauf der Narkose ein Umstand, und zwar in hohem Maße Schuld trägt und der stellt eine Hemmung von Sekretionserscheinungen dar. Bei einer Reihe von Fällen von kombinierter Narkose mit Zucker und Äther konnten Exner und ich feststellen, daß sowohl die Speichel- als auch die Magensekretion in hohem Grade herabgesetzt war. Ebenso war das Fehlen einer stärkeren Schweißsekretion ein in die Augen stechendes Symptom. Diese beobachteten Erscheinungen im Verein mit der von uns gefundenen Hemmung der Jodausscheidung im Speichel nach Zuckerinjektionen ließ eine allgemeinere Beeinflussung von Sekretionsvorgängen seitens der hypertonischen Lösungen annehmen. Für den konkreten Fall, die Narkose, war es klar, daß dieses Moment einerseits eine Reihe von unangenehmen Folgezuständen der Narkose beseitigen konnte, insbesondere das Erbrechen, anderseits mußten wir in Rücksicht auf die von Paul Bert behauptete Auslösung der Exzitation von den Schleimhäuten aus annehmen, daß der verminderten Sekretion auch eine verminderte reizende Einwirkung auf die Schleimhäute entsprechen könnte und damit eine Verminderung der Exzitation bewirkt würde.

In Bezug auf die Einwirkung auf exsudative Augenerkrankungen haben wir (Lauber und ich) uns eine Reihe

von Maßnahmen ausgewählt, mit denen wir die Wirkung der Zuckerinjektionen für resorptive Leistungen zu verstärken suchten. Darunter gehört eine gewisse Verkleinerung des Kreislaufes, in ähnlicher Weise wie es Klapp (Therapie d. Gegenw. 1907) für die Narkose unternahm, indem wir durch Abschnürung der drei freien Extremitäten in der ersten halben Stunde eine umschriebenere Wirkung, insbesondere am Auge, hervorzurufen suchten. In zweiter Linie haben wir noch lokale Hilfsmittel verwendet, und zwar die Saugmassage nach Domec (Ophthalm. 1906, Nr. 22), sowie eine Hyperämisierung des Auges durch Dionin und subkonjunktivale Kochsalzinjektionen. Auch durch fiebererzeugende Mittel, wie Milchinjektionen haben wir versucht, die Wirkung an den Augen zu verstärken, indem wir diese Maßnahme zur Hyperämisierung des kranken Auges vor der Zuckerinjektion verwendeten. Bei dem uns zur Verfügung stehenden geringen Material an passenden Augenfällen ist ein abschließendes Urteil noch nicht möglich, doch wird in kürzerer Zeit Dozent Dr. Hans Lauber über solche Resultate berichten.

Wir haben oben eine Reihe von Tatsachen berichtet, die uns die Beeinflussung sekretorischer Vorgänge durch die intravenöse Zuckerinjektion in hohem Grade wahrscheinlich gemacht haben. Nach Erhebung dieser Tatsachen und ihrer Publikation sind mir durch die Güte des Herrn Dr. v. Medevielles seine kurz vorher sowie die lange vor meiner Arbeit erhobenen Befunde von Lo Monaco und seinen Mitarbeitern über fördernde und hemmende Wirkungen von Sacharose auf Sekretionsvorgänge bei subkutaner und intravenöser Injektion bekannt geworden. Die durch diese Tatsachen bestätigte Wirkung von hypertonischen Lösungen (Traubenzuckerlösungen auf Sekretionsvorgänge an Drüsen mit Ausführungsgang) hat mich nun bewogen, ähnliche Wirkungen auch an Drüsen ohne Ausführungsgang zu untersuchen. Wir sind daher darangegangen, bei Fällen von Hyperfunktion der Schilddrüse, mehr oder weniger ausgesprochenen Hyperthyreoidismus, sowie bei Basedow die Wirkung intravenöser Zuckerinjektionen zu studieren. Über dieselben habe ich in meiner 4. Mitteilung in der „Wr. klin. Wochschr." Nr. 17 berichtet. Ich habe damals mitgeteilt, daß ich bei 7 Fällen von Hyperthyreoidismus eine deutlich meßbare Volumsverkleinerung der Schilddrüse bis 3 *cm* Halsumfangsabnahme und einen ausgesprochenen Rückgang der

Pulsbeschleunigung neben dem Verschwinden anderer toxischer Symptome, so Gastralgien, Diarrhöen nach 3 Zuckerinjektionen feststellen konnte. Ich habe damals diese Resultate berichtet, die zu einer Untersuchung der Wirkung von Zuckerlösungen auf andere Drüsen mit innerer Sekretion aufforderten. Ich habe auch darauf hingewiesen, daß gewisse unklare, aber doch vorhandene Symptome mir es wahrscheinlich erscheinen lassen, daß auch die erregende Wirkung hypotonischer Lösungen auf gewisse Drüsenfunktionen und deren Innensekretion einen Einfluß haben.

Als dritte Wirkung der hypertonischen Lösungen, hier der Zuckerlösungen, habe ich eine als Vehikelwirkung bezeichnete Verstärkung von medikamentösen Wirkungen gefunden. Herr Dr. Pranter hat am 1. April 1921 in der Gesellschaft der Ärzte, publiziert in der „Wr. klin. Wochschr." Nr. 16, p. 183: „Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan (Stejskal-Pranter)" über die Wirkung von Salvarsan in Zuckerlösung berichtet.

Neben einer günstigen Wirkung von Traubenzuckerinjektion bei einer Reihe von Hautkrankheiten wurde die fördernde Wirkung der intravenösen Traubenzuckerinjektion auf die Salvarsanwirkung bei Lues studiert. Während im Beginn die Traubenzucker- und Salvarsaninjektion getrennt gegeben wurde, sind wir dann dazu übergegangen, die beiden zu gleicher Zeit zu verabreichen, indem wir das Neosalvarsan in 10·0 *g* Traubenzucker und 20 *g* Wasser lösten. Es zeigte sich dabei, daß durch die Reduktionskraft des Zuckers eine Oxydation des Salvarsans durch den Sauerstoff der Luft in hohem Maße behindert wurde. Mit dieser Methode der frisch bereiteten Zuckersalvarsanlösungen wurden nun eine Reihe von Luesfällen behandelt und dabei auffallend rasche, über das Gewohnte hinausgehende Wirkungen erzielt. Eine besondere toxische Wirkung haben wir nicht wahrgenommen, obzwar wir auch Neosalvarsan IV mit Zucker verwendeten, doch empfiehlt sich eine langsame Steigerung, insbesondere der Beginn mit kleinen Dosen $\left(\frac{I}{2} + 10\ g\ \text{Zucker}\right)$.

Über das Wesen dieses Verfahrens habe ich dann mündlich in der Sitzung, sowie in einer Mitteilung der „Wr. klin. Wochenschr." Nr. 17 folgendes ausgesagt: „Das Prinzip dieses Verfahrens be-

steht darin, daß wir in ähnlicher Weise wie Wagner und Kyrle durch künstlich erzeugte Fieberzustände hier durch die Einführung hypertonischer Lösungen ins Blut den Gleichgewichtszustand zwischen Blut und Gewebe zu beeinflussen versuchen. Die Einführung der hypertonischen Zuckerlösung ins Blut hat in erster Linie eine Hydrämie durch Abfluß von Gewebsflüssigkeit ins Blut und dann in zweiter Phase eine, wie Botazzi sich ausdrückt, diffuse Verschiebung des hypertonisierenden Agens ins Gewebe zur Folge. Bei diesem Vorgange scheint es nun zu einem erhöhten Eindringen der beigefügten Medikamente und damit zur stärkeren Wirkung derselben zu kommen." Ich habe des weiteren ausgeführt, daß diese zweite Phase der Wirkung der hypertonischen Lösung eine im Tierexperiment schon seit langem studierte Erscheinung ist, die von Heidenhain als Sekretionsvorgang, von Overton als Exsudationsvorgang aus den Kapillaren in die Gewebsspalten erklärt wird. Ich habe dann weiters ausgeführt, es sei klar, daß je nach dem histologischen Bau der Endothelien in den einzelnen Organen dieser Prozeß auch in den einzelnen Organen eine verschiedene Intensität erlangen wird. Damit ist eine an Intensität wechselnde Wirkung dieses Vorganges an den einzelnen Organen gegeben. Auch die Wirkung der Wasserentziehung aus dem Gewebe wurde bei Rückgang des Vorganges als begünstigendes Moment für das Eindringen der Medikamente in das Gewebe bezeichnet.

Zur Erklärung der beiden Erscheinungen der erhöhten Resorption und einer gewissen Behinderung des Sekretionsstromes habe ich einen aktiven Prozeß, einen bis zur 20. Stunde nach der Injektion andauernden Strom aus dem Gewebe ins Blut angenommen. Diese Annahme scheint, wie ich in einer Mitteilung in der „Wr. klin. Wochschr." Nr. 6 ausgeführt habe, einigermaßen zu befremden. Wenn wir aber der Vorstellung von dauernden durch intravitale Vorgänge bedingten osmotischen Strömungen im Körper nachhängen, erscheint uns das längere Bestehen oder vielmehr die stärkere Intensität eines solchen schon physiologisch vorhandenen, durch Änderung der osmotischen Verhältnisse ausgelösten Stromes nicht mehr unwahrscheinlich. Angesichts der von Botazzi (Physikalische Chemie im Medizin. Handbuch S. 555) an Salzlösungen nachgewiesenen diffusen Verschiebung des hypertonischen Agens in die Gewebe, welche für die Zuckerwirkung von Oswald Schwarz, „Zeitschr.

f. exp. Therap." Bd. 16, bestätigt wurde, können sich entsprechend der gewaltsam geänderten durch den ungewohnten Eintritt von Zucker ausgelösten, verschobenen Kapazität verschiedener Gewebe Strömungszustände an den primären Strom anschließen, welche ein längeres Überwiegen des gewöhnlichen Stromes von dem Gewebe zum Blut zur Folge haben können. An dieser Stelle habe ich auch noch bekannt, daß mir das alles nicht genügt, um die lange Dauer des Stromes zu erklären.

In einer dritten Mitteilung (Wr. klin. Wochschr. 1921, Nr. 13) habe ich, von dem größten Hindernis für die Annahme osmotischer Verhältnisse ausgehend, der gleichartigen Wirkung des Harnstoffes, der ja nach Hedin nicht lymphagog wirken soll, an der Haut und Schleimhaut, also am Gewebe, eine Reihe von Versuchen angestellt, die das Bestehen osmotischer Verhältnisse zu beweisen suchten. Wir haben zu dem Behufe 20- und 50%ige Lösungen von Zucker und Harnstoff in die Haut gepinselt, nach Eintrocknung wurden diese Partien mit Jodtinktur in abgemessener Menge bepinselt. Wir konnten zeigen, daß durch diese Maßnahme die Resorption von Jodtinktur, die auf der anderen Körperseite hinterher in 5—15 Minuten Nachweis im Speichel erbrachte, durch die Bepinselung mit Harnstoff- und Zuckerlösungen durch Stunden verhindert wurde. Dabei konnte festgestellt werden, daß größere Mengen von Zucker in die Haut nicht eindringen, als wir den Versuch mit Milchzucker wiederholten. Wir konnten im Urin keinen Milchzucker nachweisen. Ebenso zeigte sich, daß an den Schleimhäuten eine Einpinselung mit 25%iger Zucker- und Harnstofflösung einen stark hemmenden Einfluß auf die Resorption hatte. Herr Prim. Zemann wird über Erfahrungen mit dieser Maßnahme in nächster Zeit berichten. Daß diese Resorptionshemmung nicht auf Gefäßwirkungen beruhen kann, ergibt sich an den Schleimhäuten, indem Zuckerlösung hyperämisierend, Harnstoff aber anämisierend auf die Schleimhäute einwirkt. Ich habe aus diesen Ausführungen in der „Wr. klin. Wochschr." 1921, Nr. 13 den Schluß gezogen, daß auch bei der Harnstoffverwendung unter gewissen Umständen sich osmotische Vorgänge nachweisen lassen, die die Grundlage dieser Therapie bilden könnten.

Diese letzte Wirkung der hypertonischen Lösungen, die Vehikelwirkung, ist es nun, die mich, wie ich in einem Artikel der „Wr. klin. Wochschr." 1921, Nr. 28 ausführte, zum Teil zu

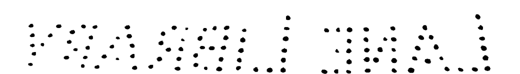
einer geänderten Meinung über die Wirkungsweise dieses Vorganges geführt hat. Während ich früher das osmotische Moment als den hauptsächlich wirksamen Faktor ansah, muß nach einem inzwischen erschienenen Aufsatz von Freund und Gottlieb (Münchn. med. Wochschr. 1921, Nr. 6) noch ein chemischer Faktor für die Verstärkung der medikamentösen Wirkungen in Anspruch genommen werden. Allerdings ist diese pharmakologische Wirkung durch osmotische Vorgänge, den Abstrom von Gewebsflüssigkeit in das Blut, ausgelöst. In dem obengenannten Aufsatze wird über die Bedeutung von Zellzerfallsprodukten auf den Ablauf pharmakologischer Reaktionen eine Reihe von Tatsachen berichtet, die die Autoren zu dem folgenden Satze kommen lassen: „Man wird in allen Fällen, in denen sich die Reaktionsfähigkeit gegen physiologische Reize oder gegen pharmazeutische Agenzien von der Norm entfernt, an die Wirkung von Zellzerfalls- und Abbauprodukten als Ursache des veränderten Verhaltens zu denken haben." Die Autoren erklären die Wirkung solcher Produkte auch bei der Proteinkörpertherapie als das Wirksame und es erscheint nach diesen Ausführungen die Möglichkeit, daß auch bei den Wirkungen hypertonischer Lösungen Gewebsprodukte eine Rolle spielen, ziemlich naheliegend. Die von den Autoren zitierte Angabe von Abel und Kubota (Journ. of Pharm. and exp. Pathol. 1919, 13, H. 3), die in zahlreichen Organextrakten Histamin und histaminähnliche Substanzen nachweisen konnten, wird an die Möglichkeit denken lassen, diese Substanzen durch einen intensiven und langandauernden Gewebsstrom, wie ihn die hypertonischen Lösungen erzeugen, in vermehrter Menge ins Blut zu bringen. Eine Einwirkung dieser hochwirksamen Substanzen könnte uns verändernde Wirkungen der hypertonischen Lösungen auf medikamentöse Wirkungen erklären.

Im Obigen wurde der veränderte Wassergehalt des Gehirns als Mitfaktor für die veränderte Reaktion des narkotisierten Organismus angenommen. Wir haben nun von diesem Gesichtspunkt ausgehend eine Reihe von Versuchen unternommen, die uns eine Vorstellung über die Bedeutung dieses Faktors bei einigen Fällen von zerebralen Erkrankungen geben sollten. Es handelte sich bei allen diesen Vorgängen natürlich um vorübergehende Erscheinungen, doch war eine auffallende Beruhigung und eine Abnahme des Zitterns bei einem Fall von Para-

lysis agitans im Anschluß an die dreimalige Injektion immer durch 1—2 Tage nach der Injektion nachzuweisen. Des weiteren haben wir den Einfluß der Wasserentziehung bei Epilepsie studiert. Zu diesem Behufe wurden bei zwei Epileptikern, die trotz Bromzufuhr immer wieder alle 6—8 Tage schwere Anfälle zeigten und die auch beide gelegentlich eines schweren Anfalls mit hochgradiger tagelang dauernder Bewußtlosigkeit zu uns ins Spital gebracht wurden, innerhalb 20 Tagen 5 Injektionen einer 50%igen Zuckerlösung je 20 cm^3 intravenös verabreicht. In beiden Fällen wurde unter dem Einfluß der Zuckerinjektionen — das Brom wurde so wie vorher genommen — eine Verlängerung der Pause zwischen den Anfällen, in dem einen Fall von 8 auf 14 Tage, in dem anderen von 6 auf 16 Tage erreicht. Der nach dieser längeren Pause auftretende Anfall war in beiden Fällen ein wesentlich leichterer ohne nachfolgende stundenlange Bewußtlosigkeit. Nach Absolvierung dieser Kur wurden die beiden Patienten unter Brom und regelmäßiger Luminalverabreichung beobachtet, es zeigte sich, daß die Zuckerwirkung an der Länge der anfallsfreien Perioden gemessen, die kombinierte Luminal- und Bromwirkung in geringem Maße übertraf.

Nach Fertigstellung dieser Publikationen erschienen eine Reihe von Publikationen, die zum Teil ein ähnliches Thema betrafen und zum Teil auch früher fertiggestellt wurden als meine Arbeit, mir aber durch die Ungunst der Verhältnisse — es betrifft dies vorwiegend Publikationen der amerikanischen Literatur — erst später zur Kenntnis gekommen sind.

Von Max Bürger und Erich Hagemann, die in der Zeitschrift für experimentelle Therapie, Bd. 11, eine Arbeit über osmotische Wirkungen intravenöser Zuckerinjektionen unter wechselnden Bedingungen veröffentlicht hatten, erschien in der „Deutschen med. Wochenschrift“ 1921, Nr. 8, ein Aufsatz „Osmotherapie“, in dem sie zum Teil erweiterte Auseinandersetzungen über diese Anwendungsweise anstellten. Aus der Arbeit sind vorwiegend Zahlenverhältnisse der Injektionslösungen hervorzuheben, sie verwenden 100 g Lösung von 30% bis 100%ige Lösungen intravenös, von 0·7 bis 1·8 g pro Kilogramm, die sie mäßig langsam in die Kubitalvenen injizieren. Die Wirkung im Blute und zum Teil auch an der Flüssigkeit des Hydrops werden mit allen modernen Hilfsmitteln untersucht. Eine eigentlich resorbierende Wirkung auf die Ödeme sehen sie nicht;



sie geben an, den Gewebsstrom mathematisch in seiner Größe bestimmen zu können. Einen längerdauernden diuretischen Effekt, wie ihn die französischen Autoren berichten, konnten sie nicht erzielen. Sie erklären dieses Ausbleiben der diuretischen Wirkung mit der nur so lange andauernden diuretischen Wirkung des Zuckers als Glykosurie besteht und anderseits sei die durch Hydrämie bedingte Steigerung der Diurese mit der Wiederherstellung der alten Blutkonzentration abgeschlossen, d. i. nach den von den Autoren gewählten Bedingungen nach 2 Stunden. Von eigenen Wirkungen, die den Titel „Osmotherapie" rechtfertigen, bringen sie als einzige, die Einwirkung von höherkonzentrierten Zuckerlösungen im Gewebe zur Bekämpfung der Neuralgien. Die in der Literatur vorhandenen Daten über die Wirkung der Zuckerlösungen wollen sie unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt der Osmotherapie zweckmäßig zusammenstellen.

In einer Arbeit von Karl Cori aus der Klinik Wenckebach, erschienen in der „Wr. klin. Wochschr." Nr. 15, wird in Hundeversuchen die beschleunigte Resorption von Substanzen, die innerlich verabreicht wurden, nach Zuckerinjektionen bestätigt. Mit der genauen Nitratprobe mit Diphenylamin in N-freier Schwefelsäure wird nachgewiesen, daß Natrium nitricum nach innerlicher Verabreichung statt nach 10 Minuten schon nach 7 Minuten im Urin erscheint. Des weiteren bestätigt der Autor den von mir angenommenen verstärkten Gewebsstrom zum Blute auch noch nach 24 Stunden am Hundeversuch, indem er auch nach dieser Zeit nach Zuckerinjektionen einen verstärkten Chloridstrom aus dem Gewebe in das Blut nachweist. Diese Bestätigungen müssen um so höher gewertet werden, da sie beim Hunde erbracht worden sind, bei dem im Anschluß an die intravenöse Zuckerinjektion eine Polyurie auftritt, die beim Menschen nicht ausgelöst wird. Diese polyurische Wirkung der Traubenzuckerinjektion ist aber imstande, solche späte Gewebsströmungen deutlich zu vermindern, so daß ein positiver Ausfall um so mehr ins Gewicht fällt.

In der amerikanischen Literatur finden sich eine Reihe von Arbeiten, die ich in dem Sinne hier zitiere, weil sie geeignet sind, die Wasserverarmung im Gehirn nach intravenöser Injektion hypertonischer Lösungen zu beweisen und in zweiter Linie die von mir gefundene Hemmung sekretorischer Vorgänge in klarer Weise festzustellen.

In einer „Pressure changes in the cerebrospinal Fluid following intravenous Injection of solution of various concentrations“ betitelten Arbeit von Louis Lewis H. Weed and Paul Mc. Kibben, John Hopkins medical School Baltimore im Americ. Journ. of Physiology 48, 1919, p. 517, sind Daten über solche Verhältnisse im Gehirn nach intravenöser Injektion von hypertonischen Lösungen, die für uns von Bedeutung sind, enthalten.

Bei der Untersuchung, ob bei intravenöser Injektion von hypertonischen Kochsalzlösungen ein höherer Gehalt an Kochsalz in der Zerebrospinalflüssigkeit gefunden werden kann, wurde bemerkt, daß nach kurzer Zeit keine Zerebrospinalflüssigkeit erhalten wurde, auch nach Eröffnung des Subarachnoidalraumes. Diese Beobachtung führte zu einer kontinuierlichen manometrischen Kurvenschreibung des Druckes der Zerebrospinalflüssigkeit nach intravenöser Injektion hypertonischer Lösungen. Diese zeitigten die Feststellung, daß der Druck der Zerebrospinalflüssigkeit rasch und bestimmt durch die intravenöse Injektion von Lösungen verschiedener Konzentration geändert werden kann. Die Versuche wurden an Katzen unternommen durch Punktion durch das Occiputatlantoidband; durch Verbindung mit einem Glasmanometer, und zwar einem U-Manometer mit Ringerflüssigkeit, wurde der Druck fortlaufend registriert. Äther wurde als Anästhesierungsflüssigkeit verwendet, weil die Erfahrung zeigte, daß die Konzentration des Anästhetikums mit der injizierten Flüssigkeit in Einklang gebracht werden mußte. Es war in vielen Fällen der Betrag des Äthers, der für einige Minuten verwendet wurde, zu vermindern, um den Tod der Tiere zu vermeiden, besonders wenn die Anfangsinjektion zu rapid gegeben wurde. Obzwar mit einem nichtflüchtigen Anästhetikum eine mehr gleichmäßige Narkose hätte erreicht werden können, so überragten die Nachteile dieser Methode ihre Vorteile. Die Autoren verwandten für die Narkose auch Intratrachealinsufflation mit einem Ätherluftgemisch. Der Temperatursturz und sein Einfluß auf die Zerebrospinalflüssigkeit wurde durch künstliche Erwärmung mit elektrischen Lampen vermieden. Die Beobachtungen dauerten 80 Minuten lang, der Druck war 90 im Minimum, im Maximum 155 *mm* Wasser, der Durchschnitt 119. Die Schwankungen im Druck bei Ätherverabreichung betragen 5—20 *mm*, größere Schwankungen wurden

bei rascher Anwendung der Narkose gefunden. Die Gefäßreaktion ist ein zweiter Faktor, der den Druck beherrscht. Auch Asphyxie und die Narkose zusammen haben Einfluß. Doch wurde dieser Einfluß kontrolliert, so daß die Kurve nur von dem experimentellen Faktor abhängt. Bei intravenöser Injektion von 100 cm^3 Ringerlösung steigt der Druck nur vorübergehend an und ist nach 30 Minuten zum größten Teil die Drucksteigerung vorüber. Nach 20 cm^3 und 100 cm^3 destillierten Wassers intravenös kam es zu einer gewaltigen Drucksteigerung, und zwar zu einer dauernden bis zum Schluß des Versuches nach 80 Minuten. Auf 30%ige Kochsalzlösung, 12 cm^3, wurde ein Dauereffekt von 80 Minuten erzielt, und zwar zuerst eine Steigerung um 50—75 *mm*, dann ein rapider Abfall bis auf 0, auf welcher Höhe der Druck noch nach 26 Minuten blieb, bis er am Schlusse 40 ober Null stand. Es wurden auch nur geringere Drucksenkungen bis positiv 50 *mm* gefunden, so nach 10 cm^3 30%iger Kochsalzlösung. Sodalösung 10 cm^3 einer gesättigten Lösung bewirkten gelegentlich eine Steigerung von 40 *mm*, dann rapiden Fall bis auf 0, welche Größe durch 40 Minuten festgehalten wurde. Gewöhnlich war eine Senkung von 40—70 *mm*. Bei Natriumsulfat betrug der Fall 50—80 *mm*, 30%ige Glykose machte gleichfalls zuerst ein Ansteigen, dann ein Absinken unter den Anfangsdruck. Die Wirkung war schwächer wie mit den Elektrolyten, gewöhnlich 60 *mm* unter dem Normaldruck. Die Kochsalzinjektion wurde begleitet von schweren Atmungs- und Herzstörungen. Es mußte die Menge des Anästhetikums geändert werden. Die Giftigkeit der Lösungen hing von der absoluten Menge, die injiziert wurde, ab. Doch stellten sich auch nach 1—2 cm^3 Herzstörungen ein, später bestand keine solche Gefahr. Die Autoren führen diese Störungen auf Störungen im Salzgleichgewicht des Blutes zurück. Auch individuelle Schwankungen, die nicht vorhergesagt werden konnten, wurden bei den Experimenten gefunden. Die von der Narkose erholten Tiere waren matt und ruhig für einige Stunden, nach 12 Stunden wurden sie normal. Der osmotische Druck im Blute und seine Änderung ist die Ursache der Änderung des Druckes in der Zerebrospinalflüssigkeit. Ausgleichsvorgänge kommen mit dem Gewebe zustande durch Flüssigkeitsaustausch, da die Nierenfunktion durch die Narkose mehr oder weniger beeinträchtigt ist.

In einer Fortsetzung dieser Arbeit (Exp. alteration on brai bulk) von Lewis H. Weed und Mc. Kibben im Americ Journ. of Phys. Bd. 48, S. 531, wird gezeigt, daß nach intra venösen Injektionen von hypertonischen Lösungen eine ausge sprochen starke Abnahme des Gehirnvolumens eintritt, die be offenem Schädel mit dem freien Auge wahrgenommen werde kann; ebenso läßt sich die Anschwellung nach hypotonische Lösungen leicht nachweisen. Die Autoren zeigten mit eine trefflich ersonnenen Methode, daß mit dem Fall des intrazere brospinalen Druckes eine beträchtliche Menge von der Subarach noidalflüssigkeit in das Nervensystem verschoben wird. Di Flüssigkeit dringt entlang den Perivaskulärräumen in die Ge hirnsubstanz ein, indem sie die interfibrillären Räume in de weißen Substanz und die perivaskulären Räume in der graue Substanz erreicht. Dies wurde durch Niederschläge von Berliner blau im Gewebe des Gehirns festgestellt. Die Autoren erkläre diese Schwankungen als Folge der osmotischen Wirkungen de Lösungen.

In einer weiteren Arbeit von Foley und **Putnam** („Th effect of salt injection on cerebrospinal fluid pressure and brai volume" im Americ. Journ. of Phys., Bd. 53, S. 40) zeigen di Verfasser, daß die Einfuhr von hypertonischen Salzlösunge auch in den Gastrointestinaltrakt einen ähnlichen Effekt ha 20—30 *cm*^{3} 30% iger Kochsalzlösung ins Duodenum oder Rektur bewirkt einen starken Abfall, und zwar im Betrage von 258 *mm* Wasser. Zunahme der Dosen bewirkt keine Zunahme des Effektes 5 *cm*^{3} bewirken einen Abfall von 104 *mm*, und mittlere Dose einen entsprechenden Abfall des Druckes. 17—48 Stunden nac der intravenösen Injektion von hypertonischen Lösungen zeigte 4 Tiere einen um 45 *mm* geringeren Druck als die Durchschnitts werte Natriumsulfat, das vom Darm nicht aufgenommen wird bewirkt einen Abfall, aber von geringerem Betrag und kürzere Dauer. Einfaches Wasser bewirkt eine schwache Erhöhung de Druckes mit raschem Rückgang. Wenn die Tiere am Tage vorhe eine konzentrierte Lösung bekommen hatten, ist der Anstieg nach Wasserzufuhr stärker und von längerer Dauer. Dies Schwankungen in dem Zerebrospinalflüssigkeitsdruck sind unab hängig vom Arterien- und Venendruck. Die Kurvenwerte nac Salzinjektion sind nicht allein Folge der Volumsschwankunge und der Füllung der Räume für die Zerebrospinalflüssigkeit

sondern sind Ausdruck eines neuen Verhältnisses zwischen Sekretion und Absorption der Zerebrospinalflüssigkeit.

In einer „Observation following intravenous injection of hypertonic salt solution in cases of neurosyphilis" betitelten Arbeit von James Wynn, Boston (Arch. for intern. Medicin 1922, H. 1), erfahren wir auch Daten über den Einfluß von hypertonischen Salzinjektionen auf den Menschen und seinen Zerebrospinaldruck. Auf Foleys Erwägung, ob nicht durch die Anwendung von Salz, sei es durch den Mund, das Rektum oder die Vene, mit dem Absinken des Druckes eine verstärkte Wirkung des arsphenamiced Serum (Neosalvarsan) bei intraspinaler Injektion hervorgerufen würde, wurden Versuche in dieser Richtung unternommen. Da durch den Mund und das Rektum eine Einverleibung von 15—30 *g* Kochsalz unmöglich war, da dasselbe immer wieder herausbefördert wurde, ging der Autor zu einer intravenösen Verabreichung von 15%igen Lösungen, und zwar 410 *mg* pro Kilogramm Körpergewicht, also 200 cm^3 15%iger Kochsalzlösung über. Dieselben wurden innerhalb 15 Minuten infundiert. Schon gegen das Ende der Infusion kam es zu einem Absturz des beim Normalen 200 *mm* betragenden Druckes, der zuerst um 30—50 *mm* gestiegen war, um 80—100 unter den Normaldruck. Um diese Zeit wurde den Patienten immer so schlecht, daß die Lumbalpunktionsnadel entfernt werden mußte. Wahrscheinlich sank der Druck noch tiefer ab, wie bei den Katzen. Sichere Resultate im Sinne einer verstärkten Wirkung sahen sie bei dieser angewendeten Behandlung nicht und sie haben, da diese Behandlung schwere Unannehmlichkeiten für die Patienten, insbesondere einen bohrenden Kopfschmerz bei der Drucksenkung hervorrief, die Behandlung aufgegeben. Bezüglich der Chlorausscheidung wurden von ihnen einige Daten erhoben, die kurz berichtet werden sollen. Nach der Injektion betrug die höchste Chloridvermehrung im Blut 57%, eine Stunde später 26%, 12 Stunden später 18%, in zirka 17—22 Stunden war die Hälfte des injizierten Salzes ausgeschieden.

In einer Veröffentlichung von Scholz und Richter (in der Deutsch. med. Wochschr. Nr. 50, vom 15. Dez. 1921) unter dem Titel „Über die Wirkung intravenöser Traubenzuckerinjektionen auf die Haut und ihre Erkrankungen" werden ähnliche günstige Wirkungen der Traubenzuckerinjektion berichtet, wie sie mein Mitarbeiter Pranter schon im Jänner 1921 festgestellt hat.

In einer Fortsetzung dieser Ar
bulk) von Lewis H. Weed und
Journ. of Phys. Bd. 48, S. 531, wir
venösen Injektionen von hypertonis
sprochen starke Abnahme des Geh
offenem Schädel mit dem freien Au
kann; ebenso läßt sich die Anschwe
Lösungen leicht nachweisen. Die A
trefflich ersonnenen Methode, daß m
brospinalen Druckes eine beträchtliche
noidalflüssigkeit in das Nervensystem
Flüssigkeit dringt entlang den Periva
hirnsubstanz ein, indem sie die inter
weißen Substanz und die perivaskulär
Substanz erreicht. Dies wurde durch Nie
blau im Gewebe des Gehirns festgestellt
diese Schwankungen als Folge der osmo
Lösungen.

In einer weiteren Arbeit von Foley
effect of salt injection on cerebrospinal flu
volume" im Americ. Journ. of Phys., Bd.
Verfasser, daß die Einfuhr von hyperto
auch in den Gastrointestinaltrakt einen ä
20—30 *cm*³ 30%iger Kochsalzlösung ins Duo
bewirkt einen starken Abfall, und zwar im
Wasser, Zunahme der Dosen bewirkt keine Zu
5 *cm*³ bewirken einen Abfall von 104 *mm*, u
einen entsprechenden Abfall des Druckes. 17
der intravenösen Injektion von hypertonischen
4 Tiere einen um 45 *mm* geringeren Druck als
werte. Natriumsulfat, das vom Darm nicht au
bewirkt einen Abfall, aber von geringerem Bet
Dauer. Einfaches Wasser bewirkt eine schwach
Druckes mit raschem Rückgang. Wenn die Tiere
eine konzentrierte Lösung bekommen hatten, i
nach Wasserzufuhr stärker und von längerer
Schwankungen in dem Zerebrospinalflüssigkeitsdru
hängig vom Arterien- und Venendruck. Die Kurv
Salzinjektion sind nicht allein Folge der Volumsc
und der Füllung der Räume für die Zerebrospin

Sie haben die Steigerung der Resorption an der Haut durch die Bestimmung der Resorption von Jodvaselin nachweisen können. Ich möchte zu der Arbeit nur bemerken, daß es die Autoren vorziehen, anstatt von einer Resorptionssteigerung, von einer Leistungssteigerung zu sprechen. In einer anschließenden Arbeit von Steinberg aus derselben Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Königsberg wird, auf Grund dieser von Scholz und Richter gefundenen Wirkung der Traubenzuckerlösung einen Einfluß auf den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe auszuüben, sowie im Sinne einer Leistungssteigerung einer Protoplasmaaktivierung auf den Organismus zu wirken, der Einfluß einer Salvarsaneinspritzung durch Traubenzucker verstärkt. Sie zitieren meine Arbeit sowie die von Pranter, gehen aber auf unsere Indikation für die kombinierte Anwendung nicht ein. Von der Arbeit möchte ich nur die in ihr mitgeteilten Resultate von in Tierversuchen erhobenen chemischen Untersuchungen Dr. Silbersteins erwähnen. In erster Linie hebt Silberstein hervor, daß durch die Lösung des Salvarsans im Traubenzucker die Toxizität nicht gesteigert wird. Die endgültigen Resultate sind die, daß 0·2 Neosalvarsan in einer 50%igen Traubenzuckerlösung 30 cm^3 eingespritzt ein Verschwinden der Spirochäten in den Sklerosen bereits nach 6—16 Stunden feststellen läßt, während sie nach 0·4 Salvarsan allein noch nach 24 Stunden vorhanden waren. Der Autor faßt das Resultat zusammen, daß 0·2 Neosalvarsan mit 15 *g* Traubenzucker stärker wirkt als die doppelte Menge Neosalvarsan allein. Der Autor Steinberg will wegen dieser verstärkenden Wirkung des Traubenzuckers auch Chinin, salizylsaures Natron, Tuberkulin usw. zusammen mit Traubenzucker bei Malaria, Gelenksrheumatismus und Tuberkulose erproben. Eine weitere Bemerkung des Autors dürfte aber hier von Bedeutung sein. Er beschreibt, daß von Dr. Silberstein bei einer großen Zahl von Kranken die Salvarsanausscheidung nach der Abelinschen Methode geprüft wurde und daß dabei gefunden wurde, daß bei Traubenzucker-Salvarsaninjektionen das Salvarsan, beziehungsweise die Abbauprodukte desselben, Amidokörper, erst 20—25 Minuten nach der Injektion durch die Abelinsche Probe im Harne nachgewiesen werden können, während sie bei Salvarsan allein bereits nach 5—10 Minuten gefunden werden. Im übrigen verlief die Ausscheidung ziemlich in der gleichen Weise wie nach

Salvarsan allein. Immerhin ist diese anfangs verzögerte Ausscheidung oder die langsamere Spaltung des Salvarsans (?) in Kombination mit Traubenzucker nach dem Autor für den therapeutischen Erfolg vielleicht auch von Bedeutung. Ich habe in meinem Zusatz zu dem Vortrag von Pranter hervorgehoben, daß mir die Hauptursache der Verstärkung der Salvarsanwirkung bei der Paarung mit Traubenzucker in dem unter diesen Umständen raschen Übertritte des Salvarsans ins Gewebe zu beruhen scheint. Ich muß die von den Autoren gefundene verzögerte Ausscheidung des Salvarsans, von der auch schon wir uns in letzter Zeit überzeugt hatten, als Folge des raschen Übertrittes des Salvarsans ins Gewebe ansehen. Erst in dem Maße, als Salvarsan aus dem Gewebe wieder ins Blut zurückkehrt, wird es mit dem Urin ausgeschieden. Daneben mögen gewisse Schwankungen, Abströmungen aus dem Gewebe in die perivaskulären Räume und später der Rückgang des Wassers ins Gewebe die Wirkung daselbst verstärken, indem sie eine Verteilung des Salvarsans im Gewebe begünstigen. Es ist natürlich daneben möglich, daß solche Prozesse, wie sie Freund und Gottlieb beschrieben haben, dann das Auftreten von Gewebsprodukten im Blut, diese Salvarsanwirkung verstärken, in dem Sinne, daß sie die Durchlässigkeit der Gefäße vermehren, doch möchte ich glauben, daß gerade der Salvarsanwirkung gegenüber solche Wirkungen nur eine geringe Rolle spielen dürften. Jedenfalls ist in dem rascheren Eindringen des Salvarsans in das Gewebe infolge der Hypertonie der Flüssigkeit ein sichereres Moment für die Wirkungsverstärkung gegeben als in irgendeinem anderen vorderhand noch unklaren Umstande.

Ich möchte dieses Kapitel nicht schließen, ohne hervorzuheben, daß in den letzten Arbeiten für jede von mir angewandte Form der Verwendungsweise der hypertonischen Lösungen eine experimentelle Bestätigung erfolgt ist. So ist von Ellinger in seinen Tierversuchen die Wirkung der hypertonischen Zuckerlösungen auf das Lungenödem therapeutisch festgestellt und damit sind meine klinischen Erfahrungen bestätigt worden. In den Arbeiten der amerikanischen Autoren sind drei Tatsachen hervorgehoben worden, welche gleichfalls eine Bestätigung meiner Annahmen aus klinischen Beobachtungen darstellen. In erster Linie möchte ich in gewissen Angaben von verstärkter Wirkung der Äthernarkose bei den Tieren, denen Kochsalz

intravenös eingespritzt wurde,
Wirkung des Äthers bei einem
In zweiter Linie sind in den
Autoren Beweise für die Abnahm
hirnes, die ich postuliert hatte,
handen. In dritter Linie wurde v
die Sekretion aus den Plexus chor
Sekretionsprozeß, durch hypertonis
gehemmt wird, also eine Beeinflussu
wie ich sie auf Grund meiner kli
nehmen mußte. Für die dritte Verwen
Wirkung des Salvarsans und überha
kungen ist in den Bestimmungen v
Arbeit von Schulz, Roth und Steinb
des Salvarsans ein Mechanismus, der mei
erhoben worden. Außerdem sind in de
der nach Zuckerinjektionen die beschl
in den Darm geführten Nitraten nachw
funden worden, welche die von mir kli
stärkte Wirkung gewisser Medikamente
Resorption zurückführen lassen.

5. Einwirkungen der endovenösen
tonischer Lösungen auf Blut u

In diesem Abschnitte sollen alle Arbeiten
telle an Tieren, als auch die klinischen Ve
suchungen an Menschen besprochen werden
liefern können, um die Wirkung der hyperto
auf Blut und Lymphstrom so gut als möglic

In seinen zwei Abhandlungen „über Lym
burg 1872, 2. Teil, S. 33) beschreibt H. Nass
mit Ableitung der Lymphe aus dem Halslymphsta
nach intravenöser Injektion von 45·3 g Traubenzu
Wasser. Er berichtet, daß nach 6—9 Minuten d
auf das Dreifache anstieg, der Zucker sehr sc
Blute austrat. Kurz nach der Injektion enthielt
mehr 0·36% Zucker, statt der beim Fehlen dieses
anzunehmenden 40 pro mille. Der Wassergehalt
war wenig verändert, der Gehalt der Lymphe an

erheblich größer als der des Blutes. Von diesen Zahlen möchte ich hier nur die dreifache Vermehrung der zum Teil Muskellymphe führenden Halsstammlymphe hervorheben. Die Vermehrung der Muskellymphe nach intravenöser Injektion von Traubenzucker widerspricht der gegenteiligen Angabe von Ascher in den Ergebnissen der Physiol. I, 1902, p. 389, wonach die Extremitätenlymphe hiebei nicht zunehmen soll. Hervorgehoben sei hier noch weiter die rasche Vermehrung des Lymphstromes und sein hoher Zuckergehalt. Bei dem kurzen Wege, den die Halslymphe nimmt, sind beide Erscheinungen begreiflich; es wird eben auch weniger Zucker an das Gewebe abgegeben.

Weitere experimentelle Aufschlüsse über das Verhalten intravenös injizierten Zuckers finden sich in der berühmten Arbeit Dr. Leo von Brasols aus dem Physiologischen Institut zu Leipzig. („Wie entledigt sich das Blut von einem Überschuß an Traubenzucker?" Arch. f. Anat. und Physiol. 1884, Physiol. Suppl. p. 211.) Die Aufgabe, die sich Brasol stellt, besteht in der Beantwortung der zwei Fragen, wie sich die Zusammensetzung des Blutes nach dem plötzlichen Hereinbrechen großer Zuckermengen ändert und durch welchen Prozeß sich das Blut des Zuckerüberschusses entledigt. In großen Versuchsreihen wurden Hunden intravenös konzentrierte Zuckerlösungen, und zwar 38—100 *g* in 150—200 cm^3 Wasser, oder 0·5%iger Kochsalzlösung meist in einem Zeitraum von 45—60 Minuten, in späteren Versuchen aber auch binnen 4 Minuten in die Venen einfließen gelassen. Die auf das Kilogramm Tier eingespritzte Zuckermenge betrug zwischen 0·97 und 7 *g* Zucker. Ein Ausgleich in höherem Maße durch die Nierensekretion wurde ausgeschlossen, da sich selbst bei einer Zufuhr von 120 *g* Zucker der Scheidekraft der Niere höchstens 40% als zugänglich erwiesen. Dabei ist nach Brasol hervorzuheben, daß zwischen dem Quantum des eingespritzten Zuckers und des mit dem Harne ausgeschiedenen kein direkter Zusammenhang besteht und die Tätigkeit der Niere in Bezug auf Quantität und die Zeit der Nierenausscheidung aus dem Blute sehr unregelmäßig ist. Demgegenüber ist die von Brasol erhobene Tatsache besonders hervorzuheben, daß unter dem Einfluß der Zuckereinspritzung die Befähigung der Niere, Zucker auszuscheiden, erhöht wird, so daß sie bereits bei 0·1—0·07 *g* Zucker im Blute diesen ausscheidet.

Durch quantitative Untersuchung des Prozentgehaltes des Blutes an Zucker wurde von Brasol festgestellt, daß 2 Minuten

nach Beendigung oder 6—8 Minuten nach Beginn der Zuckerinjektion ins Blut der Blutzuckergehalt ein weit höherer, der 3—4fache des ermittelten Blutzuckergehaltes — bei Annahme einer 7%igen des Körpergewichts betragenden Blutmenge — zu erwarten gewesen wäre. Es besteht auch zwischen dem Quantum des ins Blut eingespritzten Zuckers und dem 2 Minuten später im Blute enthaltenen Prozentgehalt desselben kein direkter und beständiger Zusammenhang. 2 Stunden nach der Zuckerinjektion war der Blutzuckergehalt normal. Die Ursache des verminderten Zuckergehaltes konnte entweder eine Auswanderung des Zuckers sein oder es konnte durch den Eintritt einer das Blut in den Gefäßen verdünnenden Flüssigkeit ein solcher vorgetäuscht werden oder es konnte beides gleichzeitig stattgefunden haben. Welche von den Möglichkeiten verwirklicht war, mußte sich aus dem prozentischen Verhältnisse des Hämoglobins in der Blutflüssigkeit vor und nach der Zuckerinjektion ergeben. Brasol fand nun wirklich eine Zunahme der Blutflüssigkeit, welche, wenn der anfängliche Hämoglobingehalt zu 100 angenommen wurde, bis zu einem Hämoglobingehalt von 31, 50, 57% desselben absank. Es mußte also die doppelte bis dreifache Blutmenge sich bereits 6—8 Minuten nach Beginn der Zuckerinjektion eingestellt haben. Durch Rechnung bei 7 seiner Versuche ließ sich aber erweisen, daß neben dieser Verdünnung doch noch auf irgendwelche Art ein beträchtlicher Anteil des Blutzuckers aus dem Blute verschwunden ist. Als nach 2 Stunden der Blutzucker normal wurde, war auch diese Vermehrung der Blutflüssigkeit wieder verschwunden. In 3 Kaninchenversuchen, in denen Brasol den Zucker nach intravenöser Zufuhr in den Geweben nachweisen wollte, ergab sich, daß der Zuckergehalt in den Geweben gleich nach der Injektion niedriger war als im Blute. Doch entgingen 7—9 *g* Zucker bei einer Zufuhr von 25—40 *g* dem chemischen Nachweise. In einem Falle bei einem Kaninchen wurde ein Peritonealexsudat mit einem Gehalte von 3·95% Zucker gegenüber 3% im Blute gefunden. In dem vorletzten Abschnitte seiner Arbeit geht nun Brasol auf die Verteilung der in das Blut gelangten Flüssigkeit und des Zuckers auf Plasma und Körperchen ein. Da die Grundannahme, daß Eiweiß die Blutbahn in der Versuchszeit nicht verlassen hat, nach späteren Untersuchungen von Magnus u. a. nicht zutrifft, so erscheint die Grundlage dieses Teiles seiner Untersuchungen in dem Maße

unsicher, daß wir bezüglich dieses Momentes spätere Untersuchungen zur Entscheidung heranziehen wollen. Wichtig erscheint die Tatsache, daß der Ausgleich des Zuckergehaltes auch nach Obturation des Ductus thoracicus in der gewöhnlichen Weise erfolgt, wodurch wohl die Bedeutungslosigkeit des Lymphstroms für diese Ausgleichsvorgänge bewiesen wird.

Der Blutdruck erfährt bei der Zuckerinjektion nur eine leichte und überdies auch bald vorübergehende Steigerung. Dieselbe wird von Brasol auf eine stärkere Spannung der gefüllten Kapillaren bezogen. In seinen abschließenden Bemerkungen findet Brasol es für näherliegend, das Verschwinden des Zuckers aus dem Blute statt durch einen Sekretionsvorgang, eher durch einen Diffusionsstrom zu erklären. Aus dem dichter gewordenen Blute tritt der hinzugesetzte Zucker in den auf der äußeren Fläche der Gefäße liegenden Gewebssaft und dieser sendet gleichzeitig als Äquivalent einen Strom wässeriger zuckerfreier Flüssigkeit zurück. Da ein Gleichgewichtszustand zwischen Blut und Gewebe sich nicht einstellt, vielmehr nach 2 Stunden das Volumen und der Blutzuckergehalt des Blutes zur und sogar unter die Norm eintritt, so müßte, wenn es sich um einen Ausgleich durch Diffusion handelt, auch in den Geweben der Zuckergehalt zurückgegangen sein. Da die Untersuchungen Brasols nach dieser Richtung keinen Aufschluß geben, so fehlt für die Behauptung, daß Diffusion neben der Wasserausscheidung durch die Niere auch den Ausgleich durch Ausscheidung der Flüssigkeit aus dem Blute herbeiführe, die Grundlage. Hindeutungen auf den Rückgang des Zuckergehaltes im Gewebe sieht Brasol in dem geringen Anteil des Zuckers in dem Gewebe bei seinen Kaninchenversuchen. Nach Brasol ist die Prüfung, ob es sich um einen endosmotischen Vorgang bei dem Verschwinden des Zuckers aus dem Blute handelt, notwendig, da eine entscheidende Antwort uns über die physikalischen Eigenschaften der wichtigen Gefäßwand aufklären würde.

Aus den Zahlen der Brasolschen Arbeit läßt sich errechnen, daß von dem injizierten Zucker binnen 2 Minuten nach der Injektion 40—80% die Blutbahn verlassen. Die höheren Zahlen fallen auch mit der erhöhten Zuckerzufuhr von 2—5 *g* pro Kilogramm Tier zusammen.

In einer diese Arbeit Brasols bestätigenden Untersuchung von Leathes (Journ. of Physiol. 1895—1896, p. 1)

salz und der Phosphatlösung, welche nicht so wie das schwefelsaure Natron eine dem Körper fremde Substanz darstellen.

Aus den genauen Analysen Klickowicz' lassen sich aber noch eine Reihe von Zahlen ermitteln, die von ihm nicht berücksichtigt wurden. Allerdings muß dabei außer Acht gelassen werden, daß eine 10%ige Kochsalzlösung nicht mit einer 10%igen Natriumsulfat- und einer 10%igen Natriumphosphatlösung isotonisch ist, sondern daß einer 10%igen Kochsalzlösung ungefähr eine 16%ige Natriumsulfatlösung und zumindestens eine 14%ige Natriumphosphatlösung isohypertonisch ist.

Natriumsulfatversuche.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht *kg*	8% des Körpergewichtes Blutmenge	Zugeführtes Na_2SO_4	Errechneter Blutgehalt an Na_2SO_4	Ermitteltes Na_2SO_4 nach 2'	nach 60'	Na_2SO_4 in *g* retiniert	im Urin ausgeschieden
3	21·0	1680	12·6	0·75	0·46	0·19	6·02	6·88
4	25·0	2000	15·0	0·75	0·24	0·11	7·94	7·01
6	9·0	720	5·4	0·75	0·25	0·10	2·45	3·00
7	11·5	920	6·9	0·75	0·20	0·09	2·20	4·70

Versuchs-Nr.	Körpergewicht *kg*	Blutmenge	Na_2SO_4-Zufuhr	Gesamtwasserzuwachs	Prozentischer Wasserzuwachs nach 2'	nach 60'
3	21·5	1720	12·6	447 *g*	26%	5%
4	25·0	2000	15·0	280 *g*	14%	3%

im Urin ausgeschieden {54% / 47%} des eingeführten Na_2SO_4.

Kochsalzversuche.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht *kg*	Prozentischer Gehalt an zugeführtem NaCl nach 2'	nach 60'	Wasserzuwachs nach 2'	nach 60'
1	35·0	32·0%	27·6%	383 *g* = 13·7%	370 *g* = 13·5%
2	24·5	21·0%	10·6%	—	194 „ = 9·9%

im Urin ausgeschieden 33% der eingeführten Menge NaCl.

Na_2HPO_4-Versuch.

Versuchs-Nr.	Körpergewicht *kg*	Phosphatmenge	Blutmenge	Prozentischer Gehalt an zugeführtem Phosphat nach 2'	nach 60'	Wasserzuwachs nach 2'	nach 60'
1	8·5	4·95	680 *g*	19·2	4·2	57 *g* = 8·3%	45 *g* = 6·7%

Aus diesen errechneten und zusammengestellten Daten möchte ich schließen, daß das an Molen ärmere Natriumsulfat doch in den Versuchen ein wesentlich höheres Wasseranziehungsvermögen als das NaCl zeigt. Es macht sich seine starke diuretische Wirksamkeit in der erhöhten Diurese an Wasser, — im Gegensatz zu Münzers Angaben — als auch an seinem eigenen erhöhten prozentischen Gehalt im Urine geltend. Seiner

schnellen Ausscheidung im Urin ist auch der raschere Rückgang der Wasservermehrung im Blute beim Natriumsulfat gegenüber der gleichartigen beim Kochsalz mitzuzuschreiben. Das Phosphat zeigt ein geringes Wasseranziehungsvermögen. Wenn man die zwei Minuten nach Beendigung der Infusion aus dem Blute verschwundene Menge der einzelnen Salze untereinander vergleicht, so steht das Natriumphosphat an erster Stelle. Es verlassen zirka $^4/_5$ der eingeführten Menge in der kurzen Zeit das Blut. Kochsalz und Natriumsulfat verschwinden in dem ungefähr gleichen Betrage aus dem Blute, und zwar zu $^2/_3$. Man müßte doch in Erwägung ziehen, ob nicht auch der Faktor des raschen Verschwindens des Salzes ins Gewebe neben dem Molengehalt, die Größe des Wasserzuflusses aus dem Gewebe ins Blut in verminderndem Sinne beeinflußt.

In seiner bereits früher zitierten Abhandlung: „Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung", berichtet Heidenhain über die Wirkung der überschüssig dem Blute einverleibten kristallinischen Substanzen und bringt eine Reihe von Tatsachen in dieser Richtung vor. Die kristallinischen Substanzen, intravenös injiziert, verlassen das Blut überraschend schnell, daneben ziehen sie aus den Gewebselementen große Mengen von Wasser an. Dieses geht aus den Geweberäumen zum Teil unmittelbar ins Blut über, zum andern Teile fließt es auf dem Lymphwege zum Ductus thoracicus. Der Strom des letzteren schwillt deshalb mächtig an. Die schneller fließende Lymphe wird in der Regel vorübergehend trüb, nach einiger Zeit meist leicht gerötet. Sie gerinnt langsam und ist verhältnismäßig ärmer an festen Bestandteilen als vor der Bereicherung des Blutes an kristalloiden Substanzen, trotzdem sie reichliche Mengen der letzteren enthält. Er berichtet, daß bei einem Hunde nach 50 *g* Zucker in 80 *g* Wasser der Lymphstrom so kolossal anschwoll, daß in wenig mehr als einer halben Stunde ein Volumen annähernd gleich dem 4. Teil des Blutvolumens ausfloß. Diese Lymphbeschleunigung ist eine frühzeitige Erscheinung. Sie geht gewöhnlich gleichzeitig mit der Harnflut einher oder folgt ihr unmittelbar. Es wird durch die Lymph- und Harnflut, wie Heidenhain an einem Hundeversuch zeigt, ein Quantum von Flüssigkeit, das einem Drittel des Gesamtblutes und der Hälfte seines Plasmavolumens entspricht, in Bewegung gesetzt. Bezüglich der Dauer des Lymph-

erklärt dieser Autor, die neben den chemischen Eigenschaften den indifferenten Substanzen innewohnenden Eigenschaften physikalischer Art, die zum Teil nur von der Größe des Molekulargewichtes abhängig sind, in ihrer Einwirkung auf den Tierkörper studieren zu wollen. Es sind dies die von Schmiedeberg unter dem Namen „Salzwirkung“ zusammengefaßten Eigenschaften der ungiftigen Alkalisalze und ähnlicher Körper. Diese Eigenschaften, die in nur wenig verschiedener quantitativer Ausbildung bei ihrer physiologischen Wirkung hervortreten und nur eine geringe Mannigfaltigkeit der Erscheinungen darbieten, sollen Gegenstand seiner Untersuchungen sein.

Die Allgemeinerscheinungen, die nach Zufuhr von großen Mengen indifferenter Stoffe beim Tiere auftreten, werden von ihm in abweichender Weise von den Angaben Guttmann und Heinz geschildert. Er betont eine gewisse Diskrepanz mit diesen Angaben, ohne dabei aber die Ursache dieses Widerspruches, die in einer gänzlich verschiedenen Einfuhr der Salzlösungen beruht, hervorzuheben. Seine Versuche wurden an Kaninchen unternommen und dabei eine auf Körpertemperatur erwärmte 5—10%ige Salzlösung ganz langsam alle 1—2 Minuten 0·5—2 *cm*³ in die Vena cruralis oder Vena jugularis einlaufen gelassen. Chlornatrium, Natriumnitrat, Jodnatrium, Natriumsulfat, Natriumphosphat, Natriumbikarbonat, Natriumazetat, Natriumtartrat, Natriumbutyrat und Dextroselösungen wurden von ihm untersucht. Münzer schildert die Erscheinungen der Injektionen, die verhältnismäßig spät auftretenden Wirkungen am Blutdruck, der auf Reizung und Krämpfe bis noch kurz vor dem Tode ansteigt, die späte und geringe Wirkung auf die Atmung (nur Essigsäure, wein- und buttersaures Natron machen früh Respirationsverlangsamung), die spät auftretende Bradykardie, die auf Vaguswirkung beruht. Bezüglich der diuretischen Wirkung steht das Kochsalz in gleich 10%igen Lösungen am höchsten, den geringsten Wert hat das Natriumjodid. Er bestätigt die Folgerung Limbecks, daß mit steigendem Molekulargewicht mit dem Absinken der molekularen Konzentration die Diurese abnimmt. Münzer findet die Steigerung der Reflexerregbarkeit, den Nystagmus und die allgemeinen Krämpfe der alten Autoren wieder, von der bei den alten Autoren hervorgehobenen Sekretionssteigerung wird nur das gelegentlich auftretende Tränen der Tiere erwähnt. Nach seinen Analysen sind

Wasser an (Sinken des Wassergehaltes der Lymphe, Steigen des Wassergehaltes im Blute). Durch den abnormen Flüssigkeitszuwachs steigt nun der intrakapilläre Druck (Starling) und dem entsprechend, den Filtrationsgesetzen folgend, filtriert eine größere Menge verhältnismäßig wasserreichen Blutplasmas in die Lymphwege (Steigerung des Wassergehaltes der Lymphe). Nach Cohnstein also sind Diffusions- und Filtrationsvorgänge die leitenden Faktoren bei der Lymphbildung, eine Sekretionshypothese scheint überflüssig.

Weitere Tatsachen, die für die Klärung der Vorgänge bei der Injektion hypertonischer Lösungen in das Blut verwendet werden können, liegen in den ausführlichen und genauen Tierexperimenten von H. I. Hamburger in der „Zeitschr. f. Biologie", Bd. 27, vor. Bei Versuchen an Pferden und Hunden, denen hypertonische Lösungen, und zwar 5%ige Natriumsulfat- und 3·33%ige Kochsalzlösung intravenös eingeführt wurden, ergeben sich eine Reihe von wichtigen Befunden. Ein direkter Vergleich mit den Resultaten von Klickowicz ist nicht möglich, da nicht die gleichen Zeiträume für die Analysen gewählt wurden und dann auch namentlich bei Pferden größere Mengen von Flüssigkeiten zu den niedriger konzentrierten Lösungen — 5 und 7 *l* — verwendet wurden. Nach 10 Minuten waren von dem Natriumsulfat, das eingeführt worden war, 65% aus dem Blute ausgetreten, und der langsamere Austritt des Kochsalzes bei der Ausscheidung im Urin gegenüber dem Natriumsulfat tritt uns auch hier entgegen.

Durch genaue Analysen stellt Hamburger fest, daß der Ausgleich der Erhöhung des osmotischen Druckes im Anschluß an die Injektion von Natriumsulfat durch eine Verminderung der Werte für Kochsalz, Na_2CO_3 und der Eiweißwerte sowie durch eine Abgabe des eingespritzten Agens Natriumsulfat an die Gewebe erfolgt. Nach 2 Stunden findet Hamburger das Plasma wasserärmer als vorher. Die Tatsache, daß der Ausgleich nicht bloß durch die eingeführten hypertonischen Substanzen, sondern auch durch Salze des Blutes und durch Eiweiß erfolgt, ist durch genaue Analysen belegt und daher von Hamburger dieser Mechanismus des Ausgleiches zuerst beschrieben worden.

In das Jahr 1898 fallen die ausführlichen Versuche von Egmond Münzer zur Lehre von der Wirkung der Salze (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 41, p. 74). In seiner Vorrede

gleichmäßiger Verteilung der Fall wäre. Von den injizierten Salzen ist der im Blut bleibende Anteil am geringsten beim Natriumsulfat und Natriumchlorid, 18·9—26·1, am größten beim Natriumphosphat. Diese letzte Angabe von Münzer widerspricht direkt den Bestimmungen von Klickowicz bei Hundeversuchen; es dürften also Schwankungen, durch die Tierart und die gewohnte Ernährung derselben bedingt, vorliegen. Der Tod der Kaninchen trat bei NaCl-Gehalt von 0·75—0·87, bei einem Na_2SO_4-Gehalt von 0·598—0·606, bei einem $NaNo_3$-Gehalt von 0·607 und Phosphatgehalte von 0·58—0·69% im Blute ein.

Durch die Versuchsanordnung Münzers mit einer langsamen Infusion der Salzlösungen sind eine Reihe von Folgeerscheinungen, die andere Autoren gesehen haben, vermieden worden, so das Auftreten von serösen Ergüssen, das Auftreten von Reizerscheinungen am Darm; das kann der Reinheit der Beobachtungen der Salzwirkungen nur zum Vorteil gereichen. Eine Umrechnung der von Münzer angewendeten Lösungen auf ihren Molengehalt lohnt, glaube ich, nicht den Versuch, da wir aus Kaninchenversuchen nicht so viel für die menschliche Pathologie gewinnen können. Münzer erklärt übrigens, daß er äquimolekulare Lösungen habe verwenden wollen, aber wegen der Schwierigkeit der Herstellung solcher Lösungen davon abgekommen ist.

In den ausgezeichneten Untersuchungen von R. Magnus (Arch. für experimentelle P. u. Ph., Bd. 44, 1900) „Über die Veränderungen der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese" finden sich weitere Angaben, die wir verwenden können. Für uns kommen hier hauptsächlich die Wirkungen der hypertonischen Lösungen in Betracht. Namentlich zwei Versuche mit Injektionen von 35%iger Kochsalzlösung, einmal innerhalb 5 Minuten, einmal innerhalb 15 Minuten verabreicht, geben auch in dieser Hinsicht den Maßnahmen eine gewisse Variationsbreite und damit einen besseren Einblick in die Folgezustände. Wenn auch die Grundlagen der Berechnungen einerseits, daß das Blut 7% des Körpergewichtes ausmacht und das Volumen der Blutkörperchen im Blute [illegible] beträgt, nicht absolut feststehen, so ist doch in den Ausführungen Magnus' genügende Sicherheit beigebracht, um in jedem Falle die Gültigkeit der Rechnungen und ihrer Folgerungen zu beweisen. In Bezug auf die Diurese bei Hunden

nach 25 *cm*³ 35%iger Kochsalzlösungen wurde von Magnus folgendes festgestellt: Die Diurese ist bedeutend schwächer als nach verdünnten Kochsalzlösungen, sie dauert nur 60—110 Minuten. In dem einen Fall wurden 83, in dem zweiten Falle 101 *cm*³ ausgeschieden, also nur 44—46 *cm*³ mehr, als der Norm entsprach. Der geförderte Harn ist kochsalzreich, und zwar wuchs der Gehalt an Kochsalz mit der Dauer der Diurese (von 1·28% auf 1·63%). Die erste Portion entstammt dem stark diuretischen, die später dem langsam sezernierten Urin. Der hohe Kochsalzgehalt des letzteren fällt mit der geringen Sekretionsgeschwindigkeit zusammen und mit einer niederen Konzentration des Salzes im Blute, da mit dem Sinken der Harnflut auch die Konzentration des Kochsalzes im Blute etwas abnahm. Es kann also die höhere Konzentration des späteren Harnes nicht durch einen Wechsel in der Konzentration des Kochsalzes im Blute bedingt sein. Die Diurese in der Beobachtungszeit von 1—2 Stunden ist auch wenig wirksam. Es wurden nur 13·6%, beziehungsweise 16·3% der eingeführten Salzmengen aus dem Körper herausbefördert. Auch hier wird wie bei den hypotonischen Lösungen der Zustand durch die Nierentätigkeit wenigstens anfangs nur verschlimmert. Denn statt der eingeführten 35%igen wird durch den Urin eine stark verdünnte Kochsalzlösung (1·2—1·6%) ausgeschieden. Es bleibt also eine große Salzmenge im Körper und dazu wird noch Wasser demselben entzogen. Nach etwa 1½ Stunden hört die Steigerung der Nierentätigkeit auf und die weitere Ausscheidung erfolgt langsamer. Hier möchte ich hervorheben, was Magnus nicht betont, daß auch in dem einen Hundeversuch, wie in den Hundeversuchen der älteren Autoren immer, der Urin alkalisch wird. In Bezug auf die Verteilung des Einlaufwassers zwischen Blut und Gewebe findet Magnus folgendes: Von der an das Blut abgegebenen von den Geweben stammenden Flüssigkeit verläßt ein Teil mit der Diurese den Körper. Nach Ablauf der Diurese haben die Gewebe 128 *cm*³, respektive 134 *cm*³ Wasser abgegeben. In dem einen Hundeversuche Magnus' sind bis 3 Minuten nach dem 6 Minuten dauernden Einlauf der Kochsalzlösung 215 *cm*³, d. i. 2% des Körpergewichtes aus den Geweben ins Blut getreten. Die Diurese wird mit der Wasserentziehung so viel geringer, da der Körper nicht so viel leicht entziehbares Wasser zur Verfügung hat. Die große Salzmenge, die im Körper zurückbleibt,

wird im Gewebe deponiert. „Während das Blut seinen Wassergehalt mit großer Energie festzuhalten bestrebt ist, steht in den Geweben ein Depot zur Verfügung, in dem ein Überschuß abgelagert werden kann und aus dem Fehlbeträge gedeckt werden können." Welches die Gewebe sind, aus denen Wasser entzogen wird, darüber lassen sich nach Magnus nur Mutmaßungen aufstellen. Die Versuche von Cohnheim und Lichtheim, die bei experimenteller hydrämischer Plethora eine reichliche Ödembildung und gesteigerte Lymphströmung in den Organen der Bauchhöhle und den Drüsen, am Halse und Kopfe nachwiesen, sowie Versuche von Straub, der fand, daß die Muskulatur ohne pathologische Erscheinungen erhebliche Wassermengen verlieren könne, lassen Magnus an die Muskulatur als wasserabgebendes Organ denken.

Die Wanderung des Kochsalzes infolge der intravenösen Zufuhr hypertonischer Kochsalzlösungen wird von Magnus folgendermaßen geschildert. Es steigt der Kochsalzgehalt und als Ausdruck dafür auch der osmotische Druck auf zirka 130% der Norm in beiden Versuchen. Im Versuch 15 wurde 3 Minuten nach Schluß der Infusion untersucht und es fand sich, daß von den eingeführten 8·75 (über das Doppelte des Kochsalzgehaltes im Blute) erst 0·18 im Harn ausgeschieden waren. Dagegen waren 61% der Salzmenge bereits aus der Blutbahn in die Gewebe getreten und 3·22 des eingeführten Kochsalzes befanden sich noch im Blute. Das Serum hatte also ungefähr den doppelten Gehalt an Kochsalz. Bis zum Schlusse der Diurese nach 100 Minuten werden noch etwa 1·25 *g* ausgeschieden und das Blut entledigt sich außerdem noch weiter in die Gewebe einer Salzmenge von 0·53, so daß, als die Harnflut zurückgegangen war, sich nur mehr 1·2 *g*, also weniger als $^1/_7$ des eingeführten Kochsalzes im Blute befanden. Die Salzkonzentration des Blutes war von 130% auf 124·7% zurückgegangen, die Blutverdünnung von 110 auf 107 gesunken. Anders liegen die Verhältnisse im Versuche Nr. 14. Hier wurde die erste Blutprobe später, nach 5 Minuten, entnommen. Es waren in diesem Zeitpunkt schon 77% der eingeführten Salzmenge in die Gewebe getreten. Während des Schlusses der Diurese wurde noch weiter Salz durch den Urin entleert. Gleichzeitig trat aber Kochsalz in die Blutbahn zurück, allerdings weniger als durch die Niere fortgeschafft wurde. So kam es, daß trotzdem die Salzkonzentration des

Blutes sank. Vergleicht man diese Wanderungen des Salzes mit denen des Wassers, so ergibt sich, daß im Beginne sich beide in entgegengesetzter Richtung bewegen, Salz in die Gewebe, Wasser in die Blutbahn tritt. Während der sinkenden Diurese dagegen gehen Wasser und Salz in gleicher Richtung, und zwar in Versuch 14 beide aus den Geweben ins Blut, im Versuch 15 beide aus dem Blute ins Gewebe. Bezüglich der Wanderung des Eiweißes aus seinen Versuchen mit den hypertonischen Lösungen zieht er folgende Schlüsse: Eiweiß tritt in größeren Mengen aus dem Blute aus und tritt in die Gewebe ein. Diese Bewegung ist von der des Wassers in hohem Grade unabhängig, wofür Magnus den Befund verwendet, daß er auch ohne Änderung des Wassergehaltes einen Verlust von Eiweiß im Blute fand. Er zitiert zur Erklärung dieser Erscheinung die Annahme Starlings, daß es sich um räumlich getrennte Prozesse handelt, indem an einer Stelle des Körpers eine eiweißreiche Lymphe die Gefäße verläßt (in der Leber), an anderer Stelle dafür destomehr eiweißfreies, respektive eiweißarmes Wasser aus den Geweben in das Blut strömt. In Rücksicht auf die geringe Zahl seiner Versuche will Magnus aber diese Eiweißwanderungen nicht zu sehr betonen und ihnen keine zu große Bedeutung beimessen, um so mehr als die Resultate in den beiden Fällen nicht gleichartig sind. In Versuch 14 war auf der Höhe der Diurese eine große Eiweißmenge aus der Blutbahn getreten (14%). Später stellte sich langsam der frühere Eiweißgehalt wieder her, indem Eiweiß in die Blutbahn zurückkehrt, so daß der Verlust am Schluß der Diurese nur noch 7% betrug. Im Versuche 15 fand während der ganzen Dauer des Experimentes eine geringe Zunahme des Bluteiweißes statt, so daß am Schlusse eine Vermehrung um 5% der ursprünglichen Eiweißmenge des Serums sich fand. Magnus hebt dieses Eintreten von Eiweiß in die Blutbahn bei hypertonischen Lösungen besonders hervor, da es bei hypotonischen nicht auftritt. Bezüglich der Änderung des osmotischen Druckes führt Magnus in seinen Auseinandersetzungen aus, daß die Gefrierpunktserniedrigung um 0·116° zunimmt. Nach Schluß der Salzzufuhr nimmt entsprechend der Abnahme des prozentischen Kochsalzgehaltes im Blute auch der osmotische Druck desselben wieder ab. Im Versuch 14 ist er am Schluß der Diurese wieder normal. Hiefür können jedoch nicht allein die Chloride verantwortlich

[illegible] werden, da der Gehalt an denselben am Schlusse der [illegible] immer noch 120% der Norm beträgt, sondern es müssen [illegible] andere Salze des Serums die Blutbahn verlassen haben. Die Schlußfolgerungen Magnus' sind folgende: es gelingt [illegible] den osmotischen Druck des Blutes innerhalb sehr weiter Grenzen zu variieren, beziehungsweise die Gefrierpunkterniedrigung von 0·081 bis auf 0·116 über die Norm zu verändern. Weiters zeigt sich, daß die Eigenschaften, welche Hamburger der Kapillarwand vindiziert hat, nämlich den osmotischen Druck des Blutes konstant zu erhalten und ihn bei Veränderungen sehr rasch wieder zur Norm zurückzuführen, jedenfalls bei den sehr starken Eingriffen in die Blutbeschaffenheit, wie sie in den geschilderten Versuchen vorliegen, nicht ausreicht, wenn anders sie überhaupt vorhanden sind. Zur Erklärung der Vorgänge führt Magnus an, daß die bei der Einfuhr konzentrierter Lösungen ins Blut gefundene entgegengesetzte Bewegung von Wasser und Salz auf osmotische Diffusionskräfte zurückgeführt werden kann. Für die Fälle, wo beide in gleicher Richtung strömen, können Filtrationskräfte verwendet werden. Manche Schwierigkeiten lassen sich durch die Annahme einer räumlichen Trennung der Vorgänge erklären. „Jedenfalls", führt Magnus fort, „ergibt sich aber aus der Tatsache, daß das Blut sich so verhältnismäßig schnell der Menge eingeführten Wassers und Salzes entledigt, während die Gewebe so leistungsfähige Ablagerungsdepots für beide darstellen, eine wesentliche Schwierigkeit für derartige Deutungen."

Ich möchte hier noch hinzufügen, daß mir ein von Magnus nicht genügend hervorgehobener Faktor das verschiedene Resultat in seinen beiden Versuchen mit konzentrierter Kochsalzlösung zu erklären scheint, das ist die verschiedene Schnelligkeit der Infusion in seinen beiden Versuchen. Im Versuch 14, wo innerhalb [illegible] Minuten das Kochsalz injiziert wurde, sind die Reaktionserscheinungen der Blutverdünnung und der Diurese weniger ausgesprochen als im Versuche 13, wo in 6 Minuten die gleiche Menge injiziert wurde. Die stärkere Veränderung im Versuche 13 geht auch [illegible] aus der in diesem Falle aufgetretenen stärkeren Wasserentziehung aus den roten Blutkörperchen [illegible] kann aus diesem Umstande das [illegible] Verhalten des Bluteiweißes in beiden Versuchen.

In dem zweiten Teil seiner Arbeit (Arch. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 44, p. 396) geht Magnus auf die Analyse der Diuresewirkung der Kochsalz- und Glaubersalzlösung, die er in isotonischer 7·8% Natriumsulfatlösung, gegenüber 4·9% NaCl-Lösung intravenös bei Hunden und Kaninchen erprobt, in noch genauerer Weise ein. Nach seinen Versuchen ist die Glaubersalzdiurese fast doppelt so stark als die Kochsalzdiurese. Sie steigt rascher an und sinkt langsamer ab als die Kochsalzdiurese, die Kurve zeigt also eine breitere Form als die Kochsalzkurve.

Die Blutveränderung bei NaCl und Na_2SO_4 ist die gleiche.

Der Wasserverlust der Gewebe ist in allen Fällen, wo das Harnquantum die Infusionsmenge übertrifft, ausgesprochen und ist bei Glaubersalz stärker als bei Kochsalz.

Die Blutverteilung zur Zeit der Diurese ergibt, daß von NaCl ein größerer Bruchteil im Blute sich findet als vom Glaubersalz. Das Endergebnis ist, daß bei den Kochsalzversuchen im Mittel am Schlusse der Diurese noch 70% des eingeführten Salzes sich im Körper befinden, davon sind 40% in der Blutbahn und 56% in den Geweben, also über die Hälfte noch. Bei Glaubersalz ist der Endeffekt ein anderer. Es bleibt am Schlusse des Versuches weniger als $^1/_{10}$ der Gesamtsalzmenge im Körper, fast ausschließlich in den Geweben, während das Blut beinahe frei davon ist. „Während der Darm für Glaubersalz viel schwerer durchgängig ist als für Kochsalz, ist die Niere im Gegenteil leicht durchgängig für Glaubersalz und die Gefäßwand verhält sich beiden Salzen gegenüber etwa gleich.“ Aus der Tatsache, daß der Harn nach Glaubersalzeinfuhr sehr kochsalzarm oder sogar kochsalzfrei gefunden wurde, läßt Magnus für alle Substanzen eine Sekretionsschwelle annehmen, deren Überschreitung den Eintritt der Diurese zur Folge hat. Da auch in den Zirkulationsverhältnissen im Kreislauf im ganzen als auch in den Nieren keine Verschiedenheit zwischen beiden Lösungen besteht, so muß der Angriffspunkt der verschiedenen Wirkung der beiden Salze in den sezernierenden Elementen der Niere selbst gesucht werden.

Von Wirkungen am Zirkulationssystem ist noch der auffallende Befund hervorzuheben, daß Magnus bei seiner langsamen Injektion der hypertonischen Salzlösungen ein Absinken des Venendruckes in der Vena femoralis feststellen konnte,

entgegen dem Befunde Starlings, der bei gleichen Versuchen und rascher Zufuhr von Zucker eine Steigerung des Venendruckes fand.

Über Versuche an Menschen berichten Tanhauser und Pfitzer (Münchn. med. Wochschr. 1913, p. 155), in ihrer Arbeit über experimentelle Hyperglykämien bei Menschen nach intravenöser Zuckerinjektion. Sie verwenden 500 *g* 7%iger Traubenzuckerlösung, die sie intravenös in einer Viertelstunde einlaufen ließen. Mit dieser intravenösen Zuckereinfuhr finden sie, daß beim Menschen nach 19—31 *g* Zucker im Urin 0·1, nach 35 *g* 0·5 *g* Zucker erscheinen. Sie stellen diese Zahlen den von Veit im „Deutsch. Arch. f. klin. Med." 58, 1897, 523, erhaltenen Werten bei subkutaner Einfuhr von 60 *g* Dextrose Spur im Harn, bei 100 *g* 2·6 *g* Dextrose und denen von Noorden bei alimentärer Glykosurie 150 *g* Traubenzucker 0·15 im Harn, bei 250 *g* Traubenzucker 0·52 im Harne gegenüber. Beim Normalen finden sie mit ihrer Methodik nach 15 Minuten den Anfangswert des Zuckergehaltes im Blut wieder erreicht. Eine Verzögerung des Rückganges finden sie bei Lebererkrankungen. Bezüglich der Glykosurien finden sie, daß sie beim Nephritiker kleiner ist, so fanden sie bei einem Blutzuckergehalt von 0·32% 0·3 Glykosurie und folgern daraus, daß die kranken Nieren die Fähigkeit verloren haben, aus einem zuckerreichen Blute zuckerhaltigen Harn zu sezernieren. Bei leichtem Diabetes verhalten sich die Blutzuckergehalte ähnlich wie bei normalem, nur etwas steilerer Anstieg und ein wenig verlangsamtes Abklingen. 12—14% des injizierten Zuckers finden sich in dem Urin. Bei schwerem Diabetes werden viel größere Zuckermengen im Urin ausgeschieden.

Weitere ausführliche Untersuchungen über diese Frage finden sich in den Arbeiten von Hans Kristoffel (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1914, Bd. 3). Hyperglykämie und Glykosurie nach intravenösen Traubenzuckerinjektionen. Die Versuche an Kaninchen, denen 10—20%ige Zuckerlösungen, und zwar pro Minute 1 cm^3 = 100 *mg* Zucker eingeführt werden, ergeben folgende Zusammenstellung: 15 *g* Dextrose pro Kilogramm werden ohne weiteres vertragen, bei 20 *g* Dextrose pro Kilogramm: Tod nach 2 Stunden, bei 35 *g* Dextrose pro Kilogramm kommt es sofort zum Exitus. Die von Arrous beobachtete Diurese findet Kristoffel nur nach den höchsten Dosen. Er führt diese Differenz

darauf zurück, daß Arrous konzentriertere Lösungen und rascher und mit größerem Drucke injizierte. Die Diurese soll auch nach Kristoffel auf dem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung zu der Traubenzuckerlösung beruhen; Kristoffel hebt weiters hervor, daß kein anderer Stoff in solcher Dosis und Konzentration ins Blut gebracht werden kann wie Dextrose. Der Tod erfolgt nach Poulson, Lehrb. d. Pharm. p. 265, durch Wasserverlust. Im übrigen kommt er zu gleichen Resultaten wie Bang. Bei hohen Dosen nimmt die maximale Hyperglykämie mit Steigerung der injizierten Glykosemengen zu, bei mittleren und kleinen Dosen besteht kein fester Zusammenhang zwischen beiden. Bei kontinuierlicher Injektion steigt nur im Anfang der Blutzuckerwert, dann aber bleibt er trotz fortgesetzter Injektion so gut wie unverändert. Im Blute findet Kristoffel bei der früher angegebenen Injektionsmethode konstant einen wellenförmigen Verlauf der Blutzuckerkurve. Zunächst nach der Injektion ein Ansteigen, dann ein Absinken, dann ein neuerliches Ansteigen mit hyperglykämischen Werten. Dieses sekundäre Ansteigen spricht gegen die Verbrennung des Zuckers im Gewebe. Auch bei der Glykosurie findet er einen ähnlichen wellenförmigen Verlauf der Zuckerausscheidung.

In das Jahr 1920 fallen Untersuchungen über die Veränderungen im Blute und Harn nach intravenöser Zuckerinfusion beim Menschen von Nonnenbruch und Szyszka im „Arch. f. Path. u. Pharm.“ 1920, p. 282. In dieser Arbeit, die eine Nachprüfung der therapeutischen Versuche Büdingens darstellen, werden 200—300 *cm*³ von 15—20⁰/₀iger Traubenzuckerlösung mit wechselnder Geschwindigkeit, von 10—25 Minuten, eingeführt, dabei der Zustand des Blutes untersucht. Gegenstand der Untersuchung sind Patienten mit geringen Herzstörungen und solche mit Kompensationsstörungen und Ödemen. Die Autoren heben hervor, daß ihre Untersuchungen im Gegensatz zu allen früheren Untersuchungen nicht immer als Folge der Injektion eine Blutverdünnung ergaben, sondern daß auch die Blutkörperchenzahlen, die von ihnen als sicherster Anhaltspunkt für eine Blutverdünnung hingestellt werden, anstiegen, ebenso angeblich der Serumeiweißgehalt. Auch an den Serumchloriden fanden sie ein ungleichmäßiges Verhalten. Sie heben aber doch hervor, daß die intravenösen Infusionen von 30—60 *g* Zucker in 15—20⁰/₀iger Lösung einen ganz erheblichen Austausch von Wasser, Kolloiden und

Salzen zwischen Geweben und Blut hervorrufen. In dieser Mobilisierung kann nach ihnen auch ein Teil der guten Wirkungen der subjektiv von den Patienten fast immer günstig beurteilten Zuckerinfusionen Büdingens begründet sein. Die weiteren Ausführungen beschäftigen sich mit dem Auftreten der Hypoglykämie und der Ausscheidung von Zucker auch in diesem Zustande und über den Mechanismus dieser Erscheinung. Auf dieselben wird später reflektiert werden. Zu diesen Schlüssen Nonnenbruchs möchte ich hinzufügen, daß an der ungleichmäßigen Wirkung der Zuckerlösungen in seinen Fällen vor allem zwei Faktoren, und zwar die hohen Mengen der Infusionsflüssigkeit bei verhältnismäßig wenig erhöhtem Zuckergehalte sowie die langsame Zufuhr eine Rolle spielen. Diese Faktoren sind aber nicht die einzig wirksamen, sondern auch der Wassergehalt der Gewebe. Bei der Variation so vieler beeinflussender Faktoren kann von einer gleichmäßigen Wirkung keine Rede sein.

Sehr wichtige Daten bringt eine Arbeit von Nonnenbruch über die Veränderungen im Blute nach Harnstoffeinfuhr im „Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm." 89, H. 3 u. 4, 1921, p. 200. Bei der intravenösen Injektion von 200 cm^3 10%iger Harnstofflösung bei zwei Kranken mit Ödemen verschwand der Harnstoff ebenso wie der Zucker mehr oder minder rasch aus dem Blute in die Gewebe, um dann langsam wieder ins Blut zurückzutreten. Die Steigerung des Harnstoffgehaltes im zweiten Momente war nur gering, trotzdem erfolgte die Ausscheidung des Harnstoffes durch die Niere sehr prompt. Einmal stellt sich Hydrämie ein, das anderemal kommt es zuerst zu einer Bluteindickung infolge Austritts einer eiweiß- und kochsalzreicheren Flüssigkeit aus dem Blutserum in die Gewebe, dann folgt eine Blutverdünnung durch Eintritt einer eiweißreichen aber kochsalzarmen Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut. Gewisse Befunde Nonnenbruchs lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß die Harnstoffverteilung im Körper nicht gleichmäßig erfolgt, was nach ihm dafür spricht, daß doch aktive Prozesse bei der Verteilung dieses permeablen Körpers mitwirken.

In das Jahr 1920 fällt weiter eine Arbeit von Paul Schenk: „Der Einfluß der intravenösen Injektion hypertonischer Lösungen auf die Zusammensetzung und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes" (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 11, p. 166).

In dieser Arbeit beschreibt Schenk Versuche, und zwar zunächst Versuche mit langsamer Injektion von 100 cm^3 10%iger Kochsalzlösung beim Menschen. Die Injektionen wurden völlig beschwerdefrei vertragen, nur hie und da trat eine schnell vorübergehende Hitzwelle auf. Nach 5—10 Minuten mehr oder minder Durst und meist auch Temperaturerhöhung bis 38·2. Stärker waren diese Erscheinungen, als 12—13 *g* Kochsalz in 120—130 cm^3 Flüssigkeit injiziert wurden. 90 Minuten nach der Injektion war der Chloridgehalt schon auf 0·64 zurückgegangen. Der Ausgleich der aufgetretenen beträchtlichen Verdünnung durch Gewebslymphe (zu 4600 *g* Blut treten 59 pro mille, 271 *g* Gewebeflüssigkeit) ist nach 2½ Stunden noch nicht erfolgt. Die Volumenprozente der Formelemente nahmen um 6—9% ab, der Eiweißgehalt des Serums um 0·6—1·3%. In den nächsten 2 Tagen stieg die Diurese um je 800—1000 cm^3 pro Tag. Es trat keine Blutdrucksteigerung auf, die auftretende Gerinnungsbeschleunigung war am stärksten nach zirka ½ Stunde und dauerte bis zirka 2 Stunden an. 4 Stunden nach der Injektion war ungefähr derselbe Blutbefund wie vorher nachzuweisen. Er will die Kochsalzlösung zur Beseitigung von Stauung innerer Organe, z. B. bei Lungenödem verwenden.

In drei anderen Fällen untersuchte Schenk die Folgezustände nach intravenöser Einfuhr von 200 *g* 20—30%iger Dextroselösung in Aqua destill. und in Ringerlösung. Die Infusionen werden stets gut vertragen, die histogene Hydrämie war nach Schenk ebenso stark wie nach Kochsalzinfusionen, die Gerinnung wurde in noch stärkerem Maße beschleunigt. Wenn man aber in gleicher Weise wie oben nach den Volumenprozenten die Verdünnung berechnet, so beträgt sie nur 20 pro mille, d. i. 80 *g* für die Gesamtmenge Blutes. In den meisten Fällen geringe Glykosurie und Diuresesteigerung, stets Fieber. Bei 30%iger Lösung trat nach 1—1½ Stunden Hitzegefühl und Schüttelfrost mit einer mehrere Stunden anhaltenden Temperatur von 39·5, dann aber ohne Glykosurie auf. Die Hydrämie gleicht sich erst allmählich während der nächsten Stunden aus, nach 12 Stunden sind die Volumsprozentzahlen des Blutes bei einem untersuchten Patienten noch nicht ganz normal. Wegen der Fieberwirkung will Schenk 30%ige Lösungen nicht verwenden und billigt die Verwendung bei Grippe nicht. Die Hydrämie und Diurese wird besser durch Kochsalzlösungen herbeigeführt werden. Dann

berichtet Schenk über Kalziumchloridinjektionen, und zwar 10%ige Lösungen, die äußerst langsam injiziert wurden. Später stieg er zu 25%igen Lösungen, von denen er 10 cm^3 in 5—6 Minuten injizierte. Die größte eingeführte Dosis betrug binnen $1^1/_2$ Stunden 0·073 + 0·024 *g* pro Kilogramm. Die unmittelbaren Folgen, die Hitzewelle, beschreibt Schenk, wie Mandel; Veränderungen der Herztätigkeit am Elektrokardiagramm wurden nur in einigen Fällen, so Zunahme der Periodenlänge um $1-{}^2/_5$ Sekunden gefunden. Nur einigemale traten Brechneigung und Schweißausbruch auf die größten Dosen ein. Eine ausgesprochene Hydrämie konnte nicht festgestellt werden, es kam aber zu einer bedeutend stärkeren Gerinnungsförderung im Blute als nach Zucker und Kochsalz. Eine rasch vorübergehende Blutdrucksteigerung tritt auf. Eine Verstärkung der Strophantinwirkung durch vorausgegangene oder gefolgte Kalkinjektion konnte Schenk nicht sehen. Er empfiehlt die Verwendung der Kalziumlösung zur Blutstillung, auch könnte die depressive Wirkung auf das Zentralnervensystem erprobt werden.

Die Untersuchungen von Lipschütz: „Die osmotischen Veränderungen des Blutes nach Infusion hypertonischer Traubenzuckerlösungen“ (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 85, 1920, p. 359), gehen von der von Ellinger gefundenen Tatsache aus, daß die noch nicht publizierte günstige Wirkung hypertonischer Traubenzuckerlösungen, die von Ellinger zur Heilung von entzündlichem Lungenödem bei der Phosgenvergiftung angewandt wurde, bei anderen Tierarten ausfällt; entgegen ihrem günstigen Effekt bei Kaninchen, wird bei Katzen alsbald unter dyspnoischen Erscheinungen der Tod herbeigeführt. Eine Verschiedenheit des osmotischen Prozesses bei diesen beiden Tierarten wurde aus dem Auftreten von geschrumpften Erythrozyten und aus dem geringen diuretischen Effekt bei Katzen wahrscheinlich gemacht. Es wurde nun von Lipschütz der Ablauf der hydrämischen Blutveränderung und der aus ihr hervorgehenden Diurese mit Hilfe der Mikroanalyse von Bang im Blute und mit genauen Urinanalysen verfolgt, und zwar vergleichend an Kaninchen nach Rübenfütterung, an ebensolchen nach Haferdurstkur und an normal gefütterten Katzen mit ihren geringen Flüssigkeitsdepots. Die Injektion der 25%igen körperwarmen Traubenzucker-Ringerlösung erfolgte in die Vena jugularis, bei Kaninchen in 1—2 Minuten, bei Katzen so langsam, daß zur

Einverleibung von je 10 cm^3 Flüssigkeit etwa 2 Minuten gebraucht wurden. Bei Rübenkaninchen wurden 50—80 cm^3, bei Haferkaninchen 35—40 cm^3, bei Katzen 50—100 cm^3 Dextrose-Ringerlösung verwendet. Die unmittelbare Wirkung der Infusion bei den Kaninchenversuchen bestand in einer momentanen sehr starken Blutverdünnung durch einen stickstoff- und salzarmen Wasserstrom aus den Geweben. Bei den Rübenkaninchen gleicht sich dieser Prozeß bereits innerhalb $1^1/_2$ Stunden durch Abstrom von Wasser durch die Nieren und Nachrücken von Kochsalz aus dem Gewebe ins Blut aus, es tritt Bluteindickung, bei noch beträchtlicher Hyperglykämie ein. Gleichzeitig starke Diurese und Glykosurie, die eine weit über das injizierte Volumen hinausgehende Flüssigkeitsmenge und $^1/_4$—$^1/_3$ des zugeführten Zuckers eliminiert. Die zweite Phase der Hydrämie beginnt nunmehr. Für sie ist der noch immer hohe Zuckergehalt im Blute die auslösende Ursache, daneben spielen aber noch Faktoren im Gewebe eine Rolle, wie Lipschütz im Hinweis auf Aussagen von Veil und Spiro anzunehmen scheint. Der Verlauf dieser hydrämischen Phase ist ein viel langsamerer, weil der Zustand der Gewebe und der Wasserreservoire ein anderer geworden ist. Es kommt allmählich aus dem schon weniger wasserreichen Gewebe ein Strom stickstoffarmen, aber steigend kochsalzreichen Wassers, um das Blut neuerdings zu verdünnen. Der Strom hat zwischen der 4. und 6. Stunde seinen Höhepunkt und geht langsam zurück, um jenseits der 24 Stunden-Grenze die Norm zu erreichen. Bei diesem normalen Verlauf kommt es zu keinen Störungen der Permeabilität der Blutzellen. Von den Bewegungen der verschiedenen Stoffe im Blut wäre nur noch die Kurve des Kochsalzes hervorzuheben; obwohl die Infusionsflüssigkeit den physiologischen Kochsalzgehalt hat, sinkt derselbe im Serum und Gesamtblut stark ab, steigt in den nächsten 3 Stunden beträchtlich über den Anfangswert — eine Bewegung, die reziprok der Bewegung des N-Spiegels ist — und beginnt 4—6 Stunden nach der Infusion wieder langsam gegen die Norm abzusinken, die im Laufe des nächsten Tages oder früher erreicht wird.

Bei dem durch eine Durstperiode und Haferfütterung wasserarm gemachten Kaninchen zeigt sich, daß der Verlauf der osmotischen Verschiebungen ein völlig anderer ist. Der diuretische Koeffizient wird als die Hälfte des von Arrous gefundenen normalen ermittelt. Die Kurve der Blutbestandteile

zeigt zwar noch die Gliederung in zwei Phasen der Blutverdünnung, der Verlauf derselben zeigt aber starke Schwankungen und der Beginn der zweiten Periode ist unscharf. Der osmotische Prozeß ist zwar gleichsinnig, aber ganz erheblich in die Breite gezogen. Eine im Anschluß an die Infusion einsetzende brüske Blutverdünnung durch salz- und eiweißarme Gewebsflüssigkeit wird als Folge der prompt beginnenden Diurese durch eine Rückkehr zur Norm abgelöst. Die Chloride bleiben aber lange unter ihrem Anfangswert. Dieses verzögerte Nachrücken der Chloride aus den Geweben ins Blut ist offenbar ebenso wie die protrahierte zweite Phase der Hydrämie auf den durch das mangelnde Transportmittel Wasser behinderten Ausgleich der osmotischen Partialdrucke zu beziehen. Nach 4—6 Stunden setzt die zweite Phase der Hydrämie mit Hyperchlorämie ein, die sich hier über 24 Stunden hinzieht. Ein ganz allmähliches Absinken von Hämoglobin und Serumstickstoff und ein ebenso langsames Ansteigen der Blutchloride über den Anfangswert hinaus macht sich sichtbar und der Umkehrungspunkt ist nach 24 Stunden noch nicht erreicht, um eine Zeit, wo bei Rübenkaninchen schon das Blut osmotisch zur Norm zurückgekehrt ist. Diese behinderte osmotische Regulation, die nach 48 Stunden noch nicht zum Ausgleich geführt hat, läßt die schrumpfende Wirkung des hypertonischen Blutplasmas auf die Erythrozyten und gewisse Symptome der entwässerten Kaninchen leicht verständlich erscheinen. In noch höherem Grade als bei den Kaninchen finden wir diese Erschwerung des Ausgleiches und die Schädigung der Blutzellen und der Gefäße bei den Katzen. Bei diesen beträgt der diuretische Koeffizient 1·8, die ausgeschiedene Zuckermenge $^1/_3$ bis $^1/_2$ der eingeführten Zuckermenge. Ich möchte aus den vorliegenden Versuchstabellen Lipschütz' in von seiner Schlußfolgerung abweichenden Darstellung der Folgen am Blute konstatieren, daß in seinen Analysen, die allerdings erst nach 1 Stunde gemacht wurden, kein Anhaltspunkt für das Auftreten einer Blutverdünnung am Hämoglobingehalt vorliegt. Die Abnahme des Serums-N, die vorübergehend nach 1 Stunde auftritt, ist wohl nicht in diesem Sinne zu verwerten. Der Zucker- und Chloridgehalt bleibt durch 6—8 Stunden sehr hoch, so daß eine Abwanderung nur in sehr geringem Maße und langsam erfolgt.

Dieser erschwerte Ausgleich geht mit Schrumpfung der Erythrozyten und dem Ausdruck schwerer Schädigung des Allgemeinzustandes einher und erstreckt sich ohne wesentliche Schwankungen über 24 Stunden, wobei der Zuckerspiegel noch um diese Zeit das $1^1/_2$fache des Anfangswertes erreicht. Die Unstimmigkeiten der Hämoglobin- und der Serumstickstoffkurven beruhen vielleicht darauf, daß in der gleichen Menge Blut mehr geschrumpfte Erythrozyten mit erhöhtem Färbeindex vorhanden sind. Daneben wäre auch eine Abwanderung von Eiweiß aus dem Blute ins Auge zu fassen. Dieses von Lipschütz gezeichnete Bild der osmotischen Verschiebungen im Blute bei den verschiedenen Versuchstieren bietet zugleich eine experimentelle Begründung für ihr differentes klinisches Verhalten. „So ließe sich der Versuch begründen, ein im Organismus geeigneter Tiere gebildetes Ödem, z. B. Lungenödem, therapeutisch in das Gefälle der ins Blut gelangenden Wassermengen einzubeziehen und durch die Niere aus dem Körper zu eliminieren, worüber an anderer Stelle berichtet werden wird." Mit diesen Worten beendet Lipschütz seine Darstellung.

Ich möchte zu dieser Darstellung Lipschütz' noch hinzufügen, daß die von ihm angegebene Möglichkeit einer Abwanderung von Eiweiß aus dem Blute bei Katzen mir in hohem Grade wahrscheinlich erscheint. Dieselbe ist aber aus anderen Ursachen entstanden wie die gewöhnliche im Anfang zuerst von Hamburger und später von Magnus nachgewiesene Abwanderung von Eiweiß als Ausgleichsvorgang. Hier ist sie die Folge einer Gefäßschädigung durch das veränderte Blut, darauf läßt der gänzlich, insbesondere in der Dauer veränderte Vorgang schließen. In Lipschütz' Darstellung scheint mir bei den verschiedenen Tierarten auch nicht genug Gewicht auf das gänzlich veränderte Verhalten der Chloride gelegt zu werden. Dieselben vermindern sich gleich im Beginn bei wasserreichen Tieren, bei den anderen tritt dieses ausgleichende Moment, während die hohen Zuckerwerte im Blute persistieren, nicht auf.

In den Untersuchungen M. Bürgers und Hagemanns (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1920, Nr. 11) sind eine Reihe weiterer von uns verwertbarer Tatsachen, am Menschen gewonnen, vorhanden. In dieser „Über osmotische Wirkungen intravenöser Zuckerinjektionen unter wechselnden Bedingungen I." betitelten Arbeit gehen die Autoren von der von Bürger gelegentlich

durch die Arbeit nicht erweitert werden. Das einzige, was aus den Versuchen hervorzugehen scheint, ist, daß der Gummizusatz die Wassermenge im Blute länger erhält. Die anderen Folgezustände der hypertonischen Injektion werden weder durch die Asphyxie noch durch die Vorgänge beim Shock, der zu einer Blutdrucksenkung führt, in höherem Maße oder in ihrem Wesen verändert. Der beim Shock gefundene vermehrte Eiweißzustrom in das Blut ist Folge des vermehrten Eiweißgehaltes des Gewebes. Hervorgehoben soll hier noch werden, daß Hinzufügung von Zucker zu der Injektionsflüssigkeit die gewisse inhibitorische Aktion von Gummi acacia als Kolloid nach Knowelton und Kruse infolge seiner diuretischen Fähigkeiten überkompensiert.

Die Veränderungen im Blute nach intravenöser Injektion hypertonischer Lösungen, die sich durch Analyse und Abstraktion von gewissen Eigentümlichkeiten des einzelnen Falles aus diesen Beobachtungen und Untersuchungen ergeben, sollen nun, soweit es möglich ist aus dem Mosaik der Darstellungen ein geschlossenes Bild zu konstruieren, im folgenden wiedergegeben werden. Es muß dabei der Weg eingeschlagen werden, sowohl menschliche als Tierversuche hier zu verwerten, weil wir nur bei den Tierversuchen die längere Beobachtung vorfinden, die uns die einzelnen Phasen des komplizierten Vorganges überblicken läßt. Dazu bedarf es zuerst der Beweisführung, daß die Symptome bei den gröberen Tierversuchen ähnlich oder gleich verlaufen wie die bei den Menschenversuchen sich zeigenden Erscheinungen. Hier möchte ich vor allem anderen auf gewisse gleichartige Veränderungen an den Eiweißkörpern bei der Injektion hinweisen, die in diesem Sinne zu verwerten sind und die uns zeigen, daß der Eiweißgehalt des Serums sich, wie aus den Menschenversuchen von Schenk und Bürger und Hagemann hervorgeht, in gleicher Weise verhält, nämlich abnimmt, wie wir es bei den Tierversuchen gefunden haben. Es sind nur graduelle Unterschiede in der Intensität der Veränderungen, die natürlich bei den experimentellen Vorgängen beim Tier einen höheren Grad erreichen; es ist aber doch im Wesen der gleiche Vorgang. In erster Linie ergibt sich aus beiden Versuchsreihen eine weitgehende Unschädlichkeit des Eingriffes, indem prompt einsetzende Regulationsvorgänge die Störung im Blute rasch zurückgehen lassen. Nur bei Über-

schreitung gewisser hoher Dosen kommt es zu schweren Erscheinungen. Wenn wir hören, daß Schenk 100 *g* Zucker, 13 *g* Kochsalz in kurzer Zeit ins Blut einführt, ohne daß höchstens als Unannehmlichkeiten zu bezeichnende Folgeerscheinungen sich einstellen, so wird sich ein solcher Vorgang, wenn gewisse heilsame Folgezustände danach eintreten, als berechtigt erweisen. Über die Momente, die diese Unschädlichkeit bewirken, wird besser im Zusammenhang später gesprochen werden, wenn wir die eintretenden Veränderungen im Blut als auch solche im Gewebe berichtet haben.

Es sind eigentlich zwei verschiedene Prozesse, die wir in ihrem Wesen und ihrem Mechanismus untersuchen wollen. Das einemal wird durch die Zufuhr des hypertonischen Agens der osmotische Druck im Blute in hohem Maße beeinflußt, das anderemal, in der anderen Art von Prozessen, wird durch die Injektion in die Venen nur die Partiarspannung eines der Blutbestandteile in größerem Maße erhöht, während der osmotische Druck nur wenig verändert wird. Nach den Heidenhainschen Grundsätzen (in Pflügers Arch. 56, 1894, S. 579) geht der Ausgleich der Partiarspannungen ohne eine Änderung des Volumens einher, wenn zwei Lösungen von verschiedenen Partiarspannungen durch eine Membran getrennt sind. Wir könnten daher auch hier vermuten, daß in diesem Falle gewisse Differenzen gegenüber dem ersten Vorgang auch im Tierexperiment und beim Menschen uns entgegentreten werden. Die folgende Auseinandersetzung soll versuchen, die Schwierigkeiten, die in der Differenz des Verhaltens dieser beiden Lösungen im Tierkörper liegen könnten, zu überbrücken. Während wir bei der ersten Gattung von Vorgängen ein rasches Austreten des hypertonischen Agens (Botazzi) und eine ausgesprochene Hydrämie finden, wäre nach den Untersuchungen von Schenk l. c. anzunehmen, daß Hydrämie bei der zweiten Gattung ausfällt, was allerdings unter diesen Umständen eine wesentliche Differenz gegenüber den erstbezeichneten Vorgängen darstellen würde. In den Menschenversuchen von Schenk, wobei 3 *g* und 1 *g* Kalk intravenös eingeführt werden, fehlt die Hydrämie nach seinen Ausführungen und Tabellen. Ich möchte aber hervorheben, daß wir nach anderen Versuchen von Heubner und Rona (Biochem. Zeitschr., Bd. 93, 1919) bei Katzen nach allerdings größerer Zufuhr von Kalk solche Hydrämien finden.

In zweiter Linie wäre zu untersuchen, ob auch bei dieser Form der bloßen Beeinflussung der Partiarspannung das hypertonische Agens, der Kalk, sich gleich verhält wie bei den Versuchen, wo der osmotische Druck erhöht wird. Es zeigt sich nun aus den Versuchen von Heubner und Rona, daß ebenso wie in den erstbezeichneten Versuchen mit Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut auch hier $^4/_5$ des zugeführten Kalkes binnen einer halben Stunde aus dem Blute verschwinden, der Kalk also sich so verhält, wie die hypertonischen Agenzien der ersten Gattung. Der Umstand, daß $^1/_5$ des zugeführten Kalkes verhältnismäßig lange im Blute bleibt und damit die Kalkmenge auf das Dreifache des Normalen emporhebt, bis endlich in der 7.—8. Stunde erst normale Werte eintreten, dieser sekundäre Umstand hat für das Prinzipielle des gleichartigen Verhaltens auch unter diesen Umständen keine Bedeutung. Die Folgezustände dieser zweiten Art von Prozessen sind natürlich nicht dieselben, wie bei den Vorgängen, wo der osmotische Druck in hohem Maße beeinflußt wird. Die Tiere (Katzen) von Heubner und Rona zeigen wesentlich geringere Erscheinungen als die Katzen von Lipschütz. Bei den ersteren ist ja nur die Partiarspannung des Kalks erhöht, bei den Versuchen von Lipschütz handelt es sich um eine allgemeine Erhöhung des osmotischen Druckes mit den Folgezuständen auf das Blut und den Organismus. Ein Moment, das in beiden Fällen vorhanden ist, scheint mir doch die Gleichartigkeit der Ausgleichsprozesse bei beiden Vorgängen zu beweisen und das ist das Verhalten des Eiweißgehaltes. Derselbe geht zurück in den Fällen, wo der osmotische Druck erhöht wird; dasselbe ist in den Fällen von Schenk beim Menschen, wo durch Kalk nur die Partiarspannung erhöht wird, ebenso der Fall. Wir finden anstatt 8·31%, ohne Änderung des Blutes in Bezug auf seinen Wassergehalt dann nur 7·53. Durch diese Ausführungen scheint mir die Wesensart der beiden Vorgänge doch in dem Maße wahrscheinlich, daß wir sie vor der Hand wenigstens gemeinsam betrachten können.

Das wichtigste Moment, das bei der Verabreichung der hypertonischen Lösungen eine Rolle spielt, namentlich in Rücksicht auf die Folgezustände derselben, ist die Art der Verabreichung. In wenig erhöhter Lösung und bei langsamer Infusion kann, wie insbesondere aus Bangs („Der Blutzucker“) Aus-

führungen hervorgeht, sogar eine Vermehrung des Blutzuckers außer im Beginn, fast ausbleiben, und der ganze Zucker wird ohne weiteres in die Gewebe abgelagert. Diesem Verhalten bei kontinuierlicher Infusion geringprozentiger Lösungen kommt die von Tannhauser und Pfitzer gewählte Versuchsanordnung in hohem Grade nahe. Wir finden hier nur im Beginn in der ersten Viertelstunde ein Ansteigen des Blutzuckers, dann normale Werte. Das andere Extrem stellt sich uns namentlich in den Tierversuchen bei Brasol und Leathes entgegen, wo konzentrierte Lösungen rasch binnen 2 Minuten injiziert werden. Da kommt es zu einem Ansteigen des Zuckergehaltes, das 2 Stunden andauert. Auch bezüglich der Salzzufuhr gelten bei intravenöser Verabreichung ähnliche Gesetze. Daneben finden sich aber auch individuelle Schwankungen, die wir selbst im Tierversuch, wo wir den Wassergehalt der Gewebe durch vorbereitende Behandlung in gewisser Weise verändern können, nicht beseitigen können und die einer individuellen Reaktion des Tieres ihre Entstehung verdanken. Auch in den Menschenversuchen finden wir ähnliche abnorme Verlaufsformen in Bezug auf die Stärke der Reaktion ausgesprochen.

Die Bedeutung der Konzentration sowie der Wassergehalt der injizierten Lösung wird natürlich in hohem Maße die Folgezustände der Injektion beeinflussen, das geht insbesondere aus den Versuchen von Nonnenbruch hervor, wo z. B. 200 cm^3 10%iger Lösung injiziert werden und dann eine deutliche Blutverdünnung ausbleibt.

Von den äußeren Bedingungen, die die Reaktion beeinflussen, wären hier zwei Eingriffe, die im Tierexperiment gemacht worden sind, zu besprechen. Der eine besteht in der Obturation des Ductus thoracicus, wie es Brasol gemacht hat. Der Vorgang, der imstande ist, das Abströmen von Lymphe aus dem Duktus in das Blut zu verhindern, hatte selbst in einer Dauer von 2 Stunden auf die Vorgänge im Blute keinen nachweisbaren verändernden Einfluß. Allerdings muß hier hervorgehoben werden, daß es insbesondere nach den Erfahrungen von Lipschütz, wo neuerliche Veränderungen im Blute nach der 4.—6. Stunde auftreten, nicht angeht, hier ein endgültiges Urteil über die Bedeutungslosigkeit dieses Vorganges auf die gesamte Veränderung im Blute nach endovenöser Einfuhr hypertonischer Agenzien zu fällen. Der zweite Vorgang besteht in

der Ausschaltung der Nierentätigkeit, wie sie im Tierversuch besonders von Leathes gemacht worden ist. Auch da ergibt sich, daß gewisse untersuchte Vorgänge, das Verschwinden des hypertonischen Agens, die Verminderung des Gehaltes im Blute, die Hydrämie, zurückgehen, auch wenn die Niere in ihrer Funktion hochgradig beeinflußt oder ganz ausgeschaltet ist. Es spielen sich da die Reaktionen nur zwischen Blut und Gewebe ab, doch genügen diese beiden Faktoren, um auch hier einen Ausgleich hervorzurufen. Die Dauer der Vermehrung des hypertonischen Agens im Blute ($1^1/_2$ Stunden gegenüber gewöhnlich 2 Stunden) ist nicht verlängert. Trotzdem gilt hier dasselbe, was bezüglich der Obturation des Ductus thoracicus gesagt worden ist: daß bei der verhältnismäßig kürzeren Beobachtungszeit in diesen Versuchen eine Veränderung der protrahierten Ausgleichsvorgänge sich weder ausschließen noch behaupten läßt.

Ein Moment, welches bei den Tier- und Menschenversuchen sich gänzlich verschieden erweist, ist die Veränderung der Nierensekretion. Während wir bei Tierversuchen mehr oder minder Polyurie erwähnt finden, fehlt diese in den Menschenversuchen eigentlich fast immer, beziehungsweise sie tritt uns in den nachfolgenden Tagen nur bei Kochsalz in den Versuchen von Schenk entgegen. Beim Menschen fehlt nach meinen Erfahrungen bei Zuckereinfuhr fast immer ein polyurischer Effekt, bei Kalk und bei Harnstoffinjektionen kommt derselbe unregelmäßig, manchesmal zustande. Die Verschiedenheit, die in dem Verhalten der Niere beim Tier und Menschen liegt, ist aber insbesondere in Rücksicht auf die vorhergehenden Auseinandersetzungen nicht dazu geeignet, uns eine gemeinsame Betrachtung der Folgezustände der hypertonischen Injektionen bei beiden Individuen zu erschweren, insbesondere, wenn sich alle anderen Folgezustände gleichartig erweisen.

Gemeinsam in allen Versuchen finden wir, daß nach der endovenösen Einverleibung hypertonischer Lösungen das hypertonische Agens aus dem Blute verschwindet, und zwar verhältnismäßig rasch. Gewisse Zahlen können wir aus den Werten von Brasol und Klickowicz beibringen.

Es sind nach:

Brasol vom injizierten Zucker 20—60% bei einer Zuckerzufuhr von 2·5 *g* pro Kilogramm,

Klickowicz vom injizierten Na_2SO_4 20—40% bei einer Salzzufuhr von 3·6 *g* pro Kilogramm,

Klickowicz vom injizierten NaCl 20—32% bei einer Salzzufuhr von 3·6 pro Kilogramm,

Klickowicz vom injizierten Na_2HPO_4 19·2% bei einer Salzzufuhr von 3·6 *g* pro Kilogramm nach 2 Minuten im Blute noch nachzuweisen.

Wir sehen also, daß binnen 2 Minuten nach der Injektion große Mengen des injizierten Agens binnen wenigen Minuten aus dem Blute ins Gewebe treten. Dieser Vorgang wird von Heidenhain als Sekretionsvorgang, von Overton und Cohnstein als Transsudationsvorgang bezeichnet. Wie dem immer sei, müssen wir wohl annehmen, da der Zucker sich im Blute in Lösung befindet, daß er auch in Form einer Lösung mit Wasser ins Gewebe übertritt. Es ist also dieser Vorgang sicher mit einem Wasserverlust des Blutes verbunden. Es handelt sich also nur darum, zu wissen, wie groß sind die dazu erforderlichen Wassermengen, und können dieselben auf den Wassergehalt des Blutes und auf die Blutmenge überhaupt einen Einfluß üben oder nicht. Um uns nun hier weiter zu helfen, müssen wir auf das Wesen des Prozesses zurückgreifen. Daß ein Sekretionsprozeß mit einem Wasserverluste des Blutes verbunden ist, ist wohl nicht zweifelhaft. Jedenfalls ist der Wasserverlust ein beträchtlicher. Wie steht es aber nun mit dem Wasserverlust bei Annahme der Cohnsteinschen Definition des Prozesses als Transsudationsvorgang, einem Produkt von Filtration und Diffusion? Wenn Filtration überwiegt, muß auch dann der Prozeß mit einem Wasserverluste einhergehen, denn bei der Filtration kommt es zu einem Durchtritt des Salzes, beziehungsweise der gelösten Substanz mit dem Lösungsmittel infolge des hydrostatischen Druckes. Bezüglich des Grades der Mitbeteiligung von Diffusionsvorgängen bei diesem Prozeß sind aber drei Momente hier zu besprechen, die in den Versuchen durch Tatsachen belegt sind, und zwar 1. das Verhalten des Harnstoffes. In den allerdings spärlichen Versuchen von Nonnenbruch über die Wirkung des Harnstoffes bei intravenöser Verabreichung ist in dem einen Falle nach 30 Minuten wieder die normale Stickstoffmenge im Serum vorhanden. In dem zweiten Falle mit Nephritis dauert aber die Stickstofferhöhung

über 20 Stunden an. Im Vergleiche zum Verhalten der Zuckerlösungen läßt sich sagen, daß wir von dem sicher die Zuckerlösung weit übertreffenden höheren Diffusionsvermögen des Harnstoffes in diesen Versuchen nichts finden. Wir müssen vielmehr annehmen, daß der Harnstoff langsamer austritt als Zucker. Das zweite Moment, das eine Erschwerung der Auffassung des Prozesses als Diffusionsvorgang bedeutet, ist das gleichartige Verhalten — auch quantitativ — von Kochsalz und Natriumsulfat, wo wir doch bei den verschiedenen Anionen Chlor und Schwefelsäure erwarten müßten, daß Chlornatrium rascher verschwindet als das langsam diffundierende Anion Schwefelsäure. In letzter Linie könnte gegen die Diffusion verwendet werden der oben beschriebene rasche Vorgang der Abnahme des Kalkgehaltes im Blute. Bezüglich der letzten kleinen Kalkmengen, des letzten Fünftels, das widerstandsfähiger gegen die Ausscheidung erscheint, bezüglich desselben wäre möglich, daß ebenso wie bezüglich der physiologischen Kalkmenge infolge gewisser Bindungsverhältnisse (Rona) im Blut der Austritt aus dem Blute sehr erschwert wäre. Aus diesen Momenten möchte ich schließen, daß die Diffusionsprozesse nicht in dem Maße den ganzen Vorgang beherrschen, daß sie der entscheidende Faktor sind. Gehen wir aber zu den Zahlen über Durchtritt von Substanzen, wie sie Cohnstein bei seinen Versuchen gefunden hat, über, so müßten wir selbst bei der hohen Annahme von einem 26%igen Gehalt an gelöstem Stoff in dem Transsudate, bei einer intravenösen Einfuhr von 100 *g* Zucker (Schenk, Bürger, Hagemann), immerhin einen Austritt von 350 *g* Wasser aus dem Blute annehmen. Klinische Erfahrungen zeigen uns aber, daß schon der Verlust einer solchen Menge von Flüssigkeit aus dem Blute gewisse Veränderungen in der Strömung zwischen Blut und Gewebe zur Folge haben und daher für das Verhalten des Blutes im Verlaufe des Prozesses nicht gleichgültig sein können. Es ist natürlich, daß wir hier entsprechend der Annahme von Starling — die durch Untersuchungen von Wahlgreen bestätigt wurde, der nachwies, daß das Blut bei Injektion von intravenöser Kochsalzlösung in den inneren Organen Wasser verliert — für diesen Austritt von gelöster Substanz diese Gewebe und nicht jene Gewebe in Anspruch nehmen müssen, wo umgekehrt aus dem Gewebe Wasser ins Blut übertritt.

Das spätere Verhalten des hypertonischen Agens wird beeinflußt von der Tätigkeit der Niere und von der Harnfähigkeit der betreffenden Substanz. Insbesondere an den Versuchen von Klickowicz läßt sich zeigen, daß der Gehalt im Blute nach 60 Minuten von diesen beiden Faktoren abhängt. Für den Zucker, der maximal zu 40% im Harn erscheint, sind Zahlen zu den gleichen Zeiten nicht vorhanden. Das Natriumsulfat, das zu 47—54% im Harn ausgeschieden wird, zeigt nach 60 Minuten nur mehr einen Gehalt von 3—5%. Das Kochsalz, von dem nur 30% im Urine ausgeschieden werden, zeigt nach 60 Minuten 10·6—27·6% im Blute. Bezüglich des weiteren Verhaltens des eingespritzten Agens ist wohl aus den vorhandenen Tatsachen vorderhand nichts zu entnehmen. Ob das sekundäre Ansteigen, richtiger der erhöhte Blutspiegel in späteren Zeiten des hypertonischen Agens im Blute darauf zurückzuführen ist, daß von dem Gewebe in dem Maße als die Niere funktioniert, die Substanz wieder in stärkerem Grade ins Blut zurücktritt, beziehungsweise die Verknüpfung dieses Prozesses mit der Nierenfunktion, ist nicht sicher zu beweisen; der Übertritt wohl, aber das Ansteigen über den Gehalt läßt sich aus den Versuchen, da sie bei Nierenausschaltung nicht genügend lang fortgesetzt wurden, vorderhand nicht erschließen.

Neben dem hypertonischen Agens aber verschwinden auch andere Substanzen aus dem Blute. Wie später erörtert werden wird, sprechen gewisse pathologische Vorgänge des erschwerten osmotischen Ausgleichs in dem Sinne, daß das Verschwinden dieser Substanzen mit dem Verschwinden des hypertonischen Agens gekuppelt ist. Denn wir sehen, daß mit dem Wegfall der einen Erscheinung auch das andere ausbleibt. Es sind dies der Abgang der Chloride, des Natriumkarbonats und des Eiweißes aus dem Blute ins Gewebe. Für diese Kuppelung sprechen die Verhältnisse bei der Erschwerung des Ausgleiches in den Versuchen Lipschütz'.

Dieser Austritt des hypertonischen Agens aus dem Blute ins Gewebe ist die konstanteste Folgeerscheinung der Injektion, weshalb ich sie, wie später ausgeführt werden wird, auch therapeutisch verwendete. Namentlich die Koppelung des Vorganges mit dem Austritt anderer Blutsubstanz hat mich dazu bewogen. Für die Eigenartigkeit dieses Vorganges spricht auch noch der Umstand, daß wir bei Einfuhr der verschiedenen Substanzen ins

Verspätung des Lymphstromes, wie sie Cohnheim fand, doch nicht die Bedeutung zuschreiben können, die dieser Autor der Verspätung zuschreibt. Diesbezüglich scheint die Angabe von Nasse, der den Lymphstrom im Ductus lymphaticus dexter unmittelbar nach der Injektion anschwellen sieht, doch in dem Sinne entscheidend zu wirken, daß hier der ursprüngliche Vorgang bei dem kurzen Weg, den die Lymphe nimmt, auch ein rascherer ist und ich möchte doch an eine primäre Beeinflussung des Lymphstromes durch die Blutveränderung denken. In dem nachfolgenden Kapitel über die Veränderungen im Gewebe durch hypertonische Lösungen wird näher auf diese Bedeutung der Lymphvermehrung eingegangen werden.

Wir wollen jetzt zu den Vorgängen übergehen, die sich uns beim insuffizienten Vorgang des osmotischen Ausgleiches, wie er von Lipschütz geschildert wird, darbieten. Diesbezüglich glaube ich aber, müssen wir die Versuche trennen und wollen zuerst die Vorgänge bei derselben Tierart beim verminderten Wassergehalt der Gewebe untersuchen, da bei Einführung einer anderen Tierart in die Vergleichung Faktoren mit eine Rolle spielen, die nicht ohne weiteres zu übersehen sind. Bei erschwertem Ausgleich durch Wassermangel des Gewebes kommt es wohl zu einem Austreten des hypertonischen Agens aus dem Blute, es hat der Prozeß aber an Schnelligkeit eingebüßt und das regelmäßige Funktionieren des Ausgleichsvorganges zwischen Blut und Gewebe hat Schaden gelitten. Der Verdünnungsstrom tritt ein, er ist aber nicht so stark wie bei den normalen Tieren.

Bei den Katzenversuchen Lipschütz' finden wir aber den Prozeß des Ausgleiches viel schwerer geschädigt. Hier kommt es zu keiner Blutverdünnung; der Blutzuckergehalt geht aber auch nach Stunden, eigentlich überhaupt nicht, zurück. Die anderen Bewegungen der Stoffe sind ähnlich gestört. Das mit dem hypertonischen Agens gepaarte Natriumchlorid geht ebensowenig zurück wie das hypertonische Agens; die Schädigung durch den hohen Zuckergehalt im Blute und seine wasserentziehende Wirkung auf das Gewebe ist die Ursache der schweren Körperschädigung bei den Katzen.

Von diesem Standpunkt aus erscheint der osmotische Ausgleichsprozeß zusammengesetzt aus zwei zur gleichen Zeit verlaufenden Prozessen. Der eine ist die rein physikalisch bedingte

Verdünnung des Blutes, daneben tritt uns als zweiter Prozeß eine gewisse Reinigung des Blutes, ein aktiver Vorgang, die Beseitigung des das Gleichgewicht störenden Agens und seine Verlagerung ins Gewebe entgegen. Dieser zweite Prozeß ist von dem ersten, wie oben auseinandergesetzt wurde, in gewissem Ausmaße unabhängig. Er ist ein aktiver Prozeß und hängt von der Tätigkeit der Kapillarwände ab. Eine solche aktive Leistung der Kapillarwände ist uns insbesondere nach den neueren Untersuchungen Kroghs, die die Autonomie der Kapillaren beweisen, wahrscheinlich geworden. Ich möchte hier darauf verweisen, daß auch die Einteilung Bottazis in Phasen mir in dem Sinne zu sprechen scheint, daß auch er die beiden Prozesse als differente Vorgänge allerdings durch eine gemeinsame Ursache ausgelöst, aber doch in ihrem Wesen und in ihrer Wirkung vollkommen verschieden ansieht. Wenn wir die oben von Lipschütz geschilderten verschiedenen Vorgänge bei wasserarmen Kaninchen und Katzen vergleichen, so scheint es mir naheliegender zu sein, einen Faktor der abnormen Gewebsgestaltung bei den Katzen als Ursache des verschiedenen Verhaltens heranzuziehen als nur den Faktor des verminderten Wassergehaltes. Wir werden in den späteren Ausführungen Gelegenheit haben, den Ausgleich der Vorgänge nicht in das eigentliche Organgewebe, sondern in das die Gefäße umgebende Bindegewebe, die Stützsubstanzen der Organe zu verlegen und es scheint mir daher naheliegend, eine verschiedene Menge und Anordnung des Gewebes hier verantwortlich zu machen als den bloßen verminderten Wassergehalt.

In den Versuchen von Bürger und Hagemann ist in gleicher Weise versucht, durch Wechsel der körperlichen Bedingungen durch Muskelarbeit und ihren Einfluß auf das Gewebe den Ausgleichsvorgang in bestimmtem Sinne zu modifizieren und damit dem komplizierten Vorgange näherzutreten. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Wasserbindung im arbeitenden Muskel durch Verminderung des Wassergehaltes ein den osmotischen Ausgleich beeinflussendes Moment auch beim Menschen darstellt. In den weiteren Versuchen bei ödematösen Menschen ist der Versuch aber unter Bedingungen angestellt, die nicht zu übersehen sind. Das Vorhandensein der Ödeme mit Schädigungen der Gefäße, wenn nicht primären, so doch sekundären, mit Störungen der Zirkulation innerhalb des ödematösen Bezirkes, kann wohl nicht bloß als abnormer Wasser-

reichtum des Gewebes hingestellt werden. Der von den Autoren gefundene Vorgang der vermehrten Eindickung des Blutes bei Ödemkranken nach hypertonischen Zuckerinjektionen könnte wohl die Folge einer erhöhten Bildung von Ödem, vermehrtem Austritt von Wasser ins Gewebe bei geschädigten Gefäßen sein. Diesbezüglich könnten Gewichtsbestimmungen mehr aussagen als die ausführlichsten chemischen Untersuchungen.

Die Autoren haben schon in einer früheren Arbeit und auch jetzt wieder die Verwendung der Zuckereinfuhr auf endovenösem Wege zur Behebung von ödematösen Zuständen vorgeschlagen. Diesbezüglich möchte ich hervorheben, daß mir der Prozeß an und für sich bei seiner kurzen Dauer — die eigentliche intensive Strömungsvermehrung dauert verhältnismäßig kurz — nicht sehr geeignet erscheint, um resorptive Dauerleistungen zu bewirken. Vor allem scheint mir aber auch der Umstand, daß sowohl Zucker als auch Kochsalz, Soda und Eiweiß aus dem Blute verschwindet und in die Gewebe übergeht — wir müssen wohl annehmen ebenso in die Gewebe bei geschädigten Gefäßen wie bei normalen Gefäßen —, wenigstens zumindestens nicht geeignet, Wasser aus dem Gewebe in stärkerem Ausmaße mobil zu machen. Die Vermehrung von solchen Substanzen im Gewebe wird das Wasser eher dort fixieren und damit der Niere das Material entziehen. Auf jeden Fall aber müssen wir wohl vermuten, daß eine Hydrämie, wie sie durch solche hypertonische Agenzien hervorgerufen wird, nicht imstande ist, sich in der Wirkung mit Diureticis, bei denen ja gewisse Veränderungen im Blute, Herabsetzung der Plasmaspannung nach Ellinger l. c. nachzuweisen ist, zu messen.

Außer diesen Wirkungen der hypertonischen Lösungen auf das Blut müssen wir auch noch andere Vorgänge bei der Injektion hypertonischer Lösungen ins Blut annehmen, die allerdings nicht mehr durch das rein physikalische Verhalten der Körper bedingt sind, sondern zum Teil auch auf chemischen Eigenschaften der injizierten Substanzen beruhen. Es liegen diesbezüglich die Angaben von Harley vor, welche beweisen, daß nach Zuckerinjektion ein vorübergehendes Auftreten von Milchsäure im Blute erfolgt. Daneben treten Spaltungsvorgänge an injizierten Substanzen, Salzen auf, wie z. B. von Kalziumchlorid. Wir erschließen diese durch die Änderungen der Urinreaktion, die nach Kalkinjektion stark sauer wird. Auf ähnliche

Änderungen der Reaktion im Blute müssen wir mangels direkter Analysen auch bei der Injektion von Kochsalzlösungen schließen, hier scheint das Auftreten einer alkalischen Harnreaktion auf Störungen dieser Art hinzuweisen.

Daneben mögen sich noch andere Veränderungen im Blute zeigen, wie das Auftreten von gerinnungsfördernden Substanzen nach den Untersuchungen von von den Velden und Schenk beweist. In kurzen orientierenden Vorversuchen, die ich mit der dankenswerten Unterstützung von Prof. Dr. E. P. Pick unternahm, konnten nach Versuchen am hypodynamen Froschherz keine Substanzen derart, wie sie Freund und Gottlieb beschrieben haben, nachgewiesen werden.

Zum Schlusse wird es noch notwendig sein, auf die Veränderungen, die die geformten Blutelemente durch die Injektion hypertonischer Lösung erfahren, einzugehen, um so mehr als ja nach den Ausführungen von Hieß (Hamburger Nf.-Versammlung 1901) der Eintritt der Substanzen in die roten Blutkörperchen eine regulatorische Maßnahme bei Erhöhung des osmotischen Druckes darstellen soll. Ich glaube aber, gegenwärtig nicht die Möglichkeit zu haben, auf diesen Mechanismus einzugehen. Das wechselnde Verhalten der roten Blutkörperchen gegen die Agenzien unter diesen Umständen, das vorderhand noch keine Gesetzmäßigkeit erkennen läßt, wird erst durch Untersuchungen klargestellt, welche den von Pierre Girard (Compt. rend. hébdomad. des séances de l'académie de science B. 156, ref. im A. f. Biophys. u. Biochemie 18, S. 14, 1401, 1913) als entscheidend festgestellten Ionengehalt genau berücksichtigen. Auch in hypertonischen Sacharoselösungen wurde von Girard gezeigt, daß der Anwesenheit von Ionen, die die elektrische Ladung der Zellwand verändern, eine größere Bedeutung zukommt als der Änderung des osmotischen Druckes.

Der Einfluß, den die intravenöse Injektion hypertonischer Lösungen auf den Lymphstrom ausübt, prägt sich in den vorstehend zitierten Arbeiten sowie einigen hier gelegentlich angeführten Arbeiten in folgenden Änderungen der Lymphbewegung und der Lymphbeschaffenheit aus. Die durch den Vorgang ausgeübte starke Lymphvermehrung geht mit einer gewissen Veränderung der Lymphflüssigkeit einher. Dieselbe ist verdünnt an festen Substanzen und schwerer gerinnbar. Dabei ist ihr Gehalt an dem betreffenden injizierten Agens durch-

wegs ein höherer als der des Blutes, wobei aber der Einwand Cohnsteins gegen die Sekretionstheorie Heidenhains richtig ist, daß der höhere Grad der Lymphe ein Hinweis darauf sein kann, daß sie aus einem zur Zeit ihrer Absonderung an dem betreffenden Agens noch reicheren Blute erfolgt ist. Es ist zuzugeben, daß der Vorgang mit der gewaltsam geänderten Blutkonzentration wohl nicht als ein Vorgang aufzufassen ist, aus dem wir Schlüsse auf das Wesen der gewöhnlichen Lymphbildung und auf ihre Gesetze werden ziehen können. Wir werden aber auf das Faktum der Absonderung einer Substanz von niederer Konzentration — dem Blute — zu höherer Konzentration — Gewebe — heute nicht mehr das Gewicht legen wie ehemals und dieses Faktum nicht als einen Beweis für einen Sekretionsprozeß ansehen, wo wir in dem Faktor der Kolloidwirkung des Gewebes mit den gewissen Affinitäten desselben ein bestimmendes Moment für den Eintritt solcher Substanzen in das Gewebe kennen gelernt haben. Wir werden des weiteren, wie insbesondere Hülse hervorhebt, die Vorstellung von einem größeren Gehalt der Lymphe in den großen Gefäßstämmen gegenüber der Gewebslymphe fallen lassen müssen, da sowohl die Rücktranssudation ins Blut als auch, wie mir scheint, eine gewisse Abgabe von Substanz bei Durchtritt durch das Gewebe, die Konzentration der Lymphe in den großen Gefäßen herabsetzen wird. Es dürfte also die eigentlich transsudierende Flüssigkeit im Gewebe höher konzentriert sein als die Lymphe im Ductus thoracicus und in den anderen großen Lymphstämmen. Damit werden wir es vermeiden, unter diesen abnormen Umständen aus den Analysen der Lymphflüssigkeit in den großen Lymphstämmen und dem Vergleich mit Blutzahlen einen Schluß auf die normale Bildung der Lymphe zu ziehen und es wird sich um so mehr die Möglichkeit ergeben, ohne uns auf eine gegenwärtig noch unmögliche Erklärung des Wesens der Lymphbildung einzulassen, gewisse Erscheinungen an der Lymphbildung, die uns bei der Injektion hypertonischer Lösungen entgegentreten, in ihren Beziehungen zueinander, soweit als möglich, klarzustellen. Es dürfte wohl feststehen, daß die vermehrte Lymphbildung hier bei der Injektion hypertonischer Lösungen die unmittelbare Folge des erhöhten Kapillardruckes darstellt. Dabei mag für ihre Strömung auch noch der Faktor des Gewebsdrucks, der Elastizität der Gewebe (Landerer) eine

Rolle spielen; dies werden wir um so mehr annehmen, als wir in diesem Faktor des Gewebsdrucks sowie in einem gewissen auch nach dem Tode sich abspielenden Umsetzungsvorgang in den Geweben auch bei Wegfall des Blutkreislaufs nach den Untersuchungen von Bainbridge und Japelli die bestimmende Größe für die postmortale Lymphströmung erkannt haben. Die unter normalen Umständen wirksamste Größe, die metabolische Tätigkeit der Zellen, wie insbesondere aus Yamagawas Untersuchungen (Journ. of Pharmac. 9, ref. Zentralbl. f. Biochem. 19, 1084) hervorgeht, wird insbesondere im Anfang der Wirkung der hypertonischen Lösungen zurücktreten, später wird diese Größe mit der erhöhten Verbrennung des Zuckers im Gewebe wieder hervortreten können; für die anderen Substanzen wird dieser Faktor gering bleiben. Ob eine vermehrte Permeabilität der Gefäßwand, wie sie Yamagawa aus seinen Versuchen mit Narkoticis, Äther und Alkohol, die zu einem vermehrten Lymphstrome führen, auch bei den Salzen eine Rolle spielt, läßt sich nicht sagen. Doch dürfte sie gegenüber der Affinität der einzelnen Gewebszellen für das betreffende hypertonische Agens und der dadurch bedingten Anziehungskraft der Gewebe in der Wirkung zurücktreten. Ein Moment, das für eine solche Wirkung der Permeabilitätsänderung der Gefäßwand sprechen soll, der Einfluß gewisser medikamentöser Wirkungen sowie die von Yamagawa gefundene herabsetzende Wirkung von Chinin auf den Lymphstrom nach Zucker, könnte auch noch auf andere Weise als durch Wirkung auf die Gefäßwand erklärt werden.

Wir werden dementsprechend hier, wie Japelli (Ricerche sulla pressione di formazione della linfa, Bericht über die gesm. Phys. 5, 1921) hervorhebt, in dem Vorgange der vermehrten Lymphbildung nach intravenöser Injektion von hypertonischen Lösungen einen stark gesteigerten Filtrationsprozeß annehmen, der durch das Vorhandensein zweier Filtersysteme, eines in den Endothelzellen der Blutkapillaren, das zweite an den Endothelien der Lymphkapillaren beeinflußt wird. Dabei ist der Faktor der Kolloidwirkung im Gewebe nach meiner Meinung mitbeteiligt, jedenfalls entscheidend über die örtliche Verteilung der Substanzen.

Eine gewisse Bedeutung für die Abschätzung des Einflusses des Lymphstroms dürfte noch die in folgenden Befunden sich wiederspiegelnde Wirkung des Nerveneinflusses auf den Lymphstrom haben. Durch eine hohe Rückenmarksdurchschneidung

sinkt nach Japelli der Druck an der Mündung des Ductus thoracicus von 52—80 *mm* Quecksilber auf 5 *mm* Quecksilber ab. Dieser geringe Druck wird durch eine intravenöse Injektion von 200 *cm*³ 10%ige Kochsalzlösung auf das Doppelte, auf 10 *mm* Quecksilber gehoben. Dabei tritt auffallend spät, erst nach 40—50 Minuten eine Vermehrung des Lymphstromes auf das Zehnfache ein. Auch in Versuchen von Oppitz-Burton (Amer. Journ. of Physiol. 45, 41) wird durch Reizung des Splanchnicus eine Abnahme der Lymphmenge mit Zunahme der Konzentration und Viskosität hervorgerufen. Weiters ergibt sich aus den Versuchen von Lazarus-Barlow (Journ. of Physiol. 19) eine sofortige unmittelbare Verminderung des Lymphstromes aus dem Hinterbein nach Durchschneidung des N. Ischiadicus.

Des weiteren spricht der Umstand, daß nach Heidenhain die Lymphbildung durch hypertonische Lösungen, entgegen der durch echte Lymphagoga, von einer eine Stunde lang dauernden Absperrung der Aorta unbeeinflußt bleibt, für einen in seinem Wesen trotz äußerlicher Gleichheit ganz anders zu beurteilenden Vorgang der Lymphvermehrung in beiden Fällen.

In weiteren Versuchen von Lazarus Barlow tritt uns eine höchst bemerkenswerte Erscheinung am Lymphstrom entgegen: wenn nach wiederholten Injektionen mit einer hypertonischen Substanz, wie Harnstoff und auch umgekehrt, ein Effekt der Injektion auf den Lymphstrom sich nicht mehr einstellt, so ist es wieder möglich, mit einer anderen Substanz einen erhöhten Lymphstrom hervorzurufen.

Diese beiden letzten Befunde, die Abhängigkeit vom Nerveneinfluß sowie die neuerliche Reaktion auf ein anderes Agens nach einer Ermüdung mit einem Reagens, lassen doch auf eine gewisse Autonomie der vermehrten Lymphbildung gegenüber dem Blutgefäßsystem schließen, wenn sie auch eine Folge der Änderungen am Gefäßsystem darstellen. Ich möchte darin einen Hinweis darauf sehen, daß die verschiedenen Substanzen auf verschiedene Gewebsteile einwirken. Der Wegfall der Wirkung durch die eine Substanz infolge Erschöpfung des Wassergehaltes wird durch den Umstand, daß durch eine andere Substanz ein anderes Gewebe mit noch erhaltenem Wassergehalt beeinflußt wird, wohl am besten erklärt. Dies wird einen Hinweis auf eine Vielfachheit der Einwirkung hypertonischer Lösungen auf Gewebe und Lymphstrom in hohem Grade wahrscheinlich machen.

6. Veränderungen, die durch endovenöse Einfuhr hypertonischer Lösungen im Gewebe hervorgerufen werden.

Während im vorhergehenden Kapitel die Veränderungen im Blute und in der Lymphe nach endovenösen Injektionen hypertonischer Lösungen beschrieben und diskutiert wurden, sollen in dem gegenwärtigen Kapitel die Veränderungen im Gewebe sowie Änderungen der Funktion desselben, die sich als Folgeerscheinungen der Injektion sowie der Blut- und Lymphveränderungen einstellen, abgehandelt werden. Ich möchte nur gleich betonen, daß die verhältnismäßig spärlichen, vor allem nicht zusammengefaßten Daten, die hier vorliegen, nicht miteinander in unmittelbarem Zusammenhang stehen, es wird daher auch die Darstellung keine gleichmäßige, lückenlose sein können. Der Hauptgrund hiefür wird darin liegen, daß es sich in der Mehrzahl um gelegentliche Beobachtungen solcher Wirkungen handelt, die im Gefolge anderweitiger Untersuchungen gewissermaßen nebenbei gefunden wurden, daher kann die Aufzählung weiters auch nicht auf Vollzähligkeit Anspruch erheben. Die Unmöglichkeit, insbesondere in unserer Zeit, experimentell solche Folgezustände nachzuprüfen, wird die Notwendigkeit bedingen, eine Reihe von Folgezuständen ohne die notwendige, insbesondere experimentelle, Kritik zu berichten, und wir werden nur aus gegenseitigen Übereinstimmungen sowie aus der Übereinstimmung mit klinischen Befunden, also nicht feststehenden Tatsachen, gewisse Vermutungen auf noch zu suchende und zu beweisende Wirkungen der endovenösen Verabreichung hypertonischer Lösungen anstellen können.

In Bezug auf diuretische Wirkungen der hypertonischen Lösungen liegen in den Untersuchungen von Moutard-Martin und Charles Richet (Arch. de phys. 1881, p. 1), verwertbare Daten vor. Dieselben finden nach intravenöser Injektion konzentrierter Zuckerlösungen bei Hunden am durchschnittenen Darm im Lumen eine reichliche Flüssigkeitsabsonderung. Zu gleicher Zeit steigt die Urinsekretion mit Bildung eines reichlichen, lichten Harnes mit großen Quantitäten Zucker. Bei einer Zufuhr von 1 *g* auf 1 *kg* Körpergewicht kommt es zu einer Polyurie. Dabei verhalten sich alle Zuckerarten (Rohrzucker, invertierter, Glykose und Laktose) gleich. Sie sind auch nahezu

gleich diuretisch, nur das Dextrin ist weniger diuretisch als der echte Zucker. Innerlich genommen bewirken demgegenüber die Zuckerarten keine Polyurie beim Hunde. Von sonstigen Substanzen macht Glyzerin in kleinen Dosen Diurese, Urea und Kochsalz 0·04 pro Kilogramm machen auch Polyurie. Hier zitieren die Autoren eine Äußerung von Segalla d'Etchepara im „Journal de Physiol. expérim. et path. de Magendi“ 1822, 2. Band, p. 354—363: „L'urée introduite dans le veines est un puissant diurétique.“ Von der Kochsalzdiurese behaupten die Autoren, daß sie von der Wassermenge nicht abhängt. 1050 *g* Wasser + 15 *g* Kochsalz wirken schwächer als 120 *g* einer konzentrierten Zuckerlösung. Destilliertes Wasser, intravenös gegeben, inhibiert jede Diurese. Die Autoren untersuchen dann die Ausscheidungszahlen von einzelnen Substanzen nach intravenöser Einfuhr und finden, daß Ferrozyankalium bei dreifacher Urinvermehrung nach seiner Einfuhr binnen 6 Minuten, Natrium phosphat. bei schwächerer Polyurie, weniger als zweifacher Vermehrung der Urinmenge, am Ende der 4. Minute, Jodnatrium bei dreifacher Vermehrung des Harns in 4 Minuten ausgeschieden wird. Die Autoren kommen also zu dem Schlusse, daß jedes Salz und auch Zucker, ins Blut eingeführt, Polyurie macht. Dieselbe fällt auch mit dem Momente seiner Ausscheidung zusammen.

J. Arrous untersucht die „Action diurétique des sucres en injections intraveineuses“, Montpellier 1900, bei Kaninchen, und zwar benützt er 10—50%ige Glykoselösungen mit Zusatz von 0·7% Kochsalz. Er findet bei einer Konzentration von 25% und einer injizierten Menge von 10 *g* Zucker pro Kilogramm Körpergewicht in 100 Minuten eine Elimination des durchschnittlich 2·8 fachen der injizierten Flüssigkeitsmenge. Das Verhältnis der in der angegebenen Zeit ausgeschiedenen Flüssigkeitsmenge zur eingespritzten bezeichnet Arrous als diuretischen Koeffizienten. Die Diurese hat ihr Maximum im Beginn und erreicht nach 10 Minuten mindestens die Höhe der überhaupt injizierten Flüssigkeitsmenge. Eine mehrtägige Hungerkur beeinflußt nach Arrous' Beobachtungen die Diurese nicht. Dagegen sinkt bei Haferdurstkur mit der wasserentziehenden Wirkung der diuretische Koeffizient auf 1·4. Rückenmarksdurchschneidung ändert nichts an der Diurese und selbst doppelseitige Nierenelimination durch Exstirpation oder Unterbindung der Nierenstiele läßt den Zucker nicht toxisch wirken.

In fortgesetzten Untersuchungen von Hedon und Arrous („Des relations existantes entre les actions diurétiques et les propriétés osmotiques des sucres“, Compt. rend. Soc. de Biol. 1899, 894) bestimmen die Autoren den diuretischen Koeffizienten für Glykose mit 2·8, für Sacharose mit 2·0. Es besteht nach ihnen wie für Salze auch für die Zucker das Gesetz, daß die diuretischen Fähigkeiten dieser Zuckerarten mit dem Werte ihres osmotischen Druckes wachsen. Die Bihexose Raffinose zeigt sehr schwache diuretische Fähigkeiten und bei dem kondensiertesten Kohlehydrat Dextrin ist die Diurese gleich Null. Hingegen erhebt sie sich mit der Pentose Arabinose bis auf 3·4 und mit dem Erythrit (vierbasischer Alkohol) erreicht sie 4. Der Erythrit bezeichnet die obere Grenze der Serie, denn der dreibasische Alkohol, Glyzerin, welcher ihm vorhergeht, hat eine schwache diuretische Fähigkeit und zerstört die roten Blutkörperchen in beliebiger Konzentration. Dasselbe gilt für Glykol, den zweibasischen Alkohol. Die diuretischen Fähigkeiten der Zucker wachsen im umgekehrten Sinne mit ihrem Molekulargewicht; doch steht einer genauen Gesetzmäßigkeit die wechselnde Verbrennung des Zuckers im Gewebe entgegen. Die toxische Wirkung der Zucker scheint im allgemeinen mit ihrem Molekulargewicht in Zusammenhang zu stehen, und zwar in der Weise, daß die stärksten diuretischen auch die toxischesten sind. So starben Tiere, die 5 *g* Arabinose und Erythrit pro Kilogramm erhalten haben, in 24 Stunden, während der toxische Koeffizient von Sacharose 30—35 *g* pro Kilo und für Glykose 20—25 *g* per Kilo beträgt. Das Fehlen von unangenehmen Erscheinungen nach intravenöser Injektion von mäßigen Dosen 5—10 *g* pro Kilogramm in 25%iger Lösung von Glykose, Sacharose, Laktose hat die Autoren veranlaßt, solche Injektionen beim Menschen durchzuführen, um eine intensive und schnelle Diurese zu bewirken. Die guten Resultate lassen sie nicht zweifeln, daß intravenöse Zuckerinjektionen in einzelnen Fällen große therapeutische Dienste leisten werden.

Von H. Lamy und A. Meier (C. r. de Soc. de Biol. 1905, 1, 294 und 663) liegen große Untersuchungen über die Wirkung hypertonischer Lösungen auf die Diurese vor. Sie verwenden Lösungen von Zucker, Chloriden und Harnstoff, um einerseits die tote Niere zu durchbluten und anderseits, um bei Kaninchen die Veränderungen in der Nierenfunktion zu studieren. Während

bei Durchblutung der toten Niere die Konzentration der sezernierten Flüssigkeit von der injizierten Flüssigkeit abhängt und keine Änderung in der Konzentration der eingespritzten Elemente sich zeigt, finden sie bei Injektion von 100 g Glykose in 100 g Wasser beim lebenden Tiere andere Verhältnisse. Im Blute sinkt die Konzentration des Kochsalzes wenig, die Zuckerkonzentration nimmt im Versuch in fortgesetzter Weise ab. Im Harne ist die molekulare Konzentration höher als im Blut, die Konzentration des Salzes und des Harnstoffs vermindert sich, aber nicht parallel [illegible] die Konzentration des Zuckers nimmt progressiv [illegible] Die Autoren schließen daraus, daß die Nierenzellen eine [illegible] Arbeit leisten, sie zeigen elektive Fähigkeiten, die sich nur auf Zucker und nicht auf die Salze und den Harnstoff [illegible] und eine variable Arbeitsleistung. In fortgesetzten Untersuchungen finden die Autoren, daß der Zuckerwert bei [illegible] und Sacharose zunimmt, während die Konzentration der Salze [illegible] des Kochsalzes und auch der Harnstoff[illegible] gleichmäßig vermindern. Wenn man den Versuch [illegible] man, daß die Kurve des Harnstoffs sich früher [illegible] die Salze. Mit Natriumsulfat [illegible] und Natrium[illegible] sich entsprechende Veränderungen. Nach [illegible] finden sie, daß sich die Harnstoffkurve hebt [illegible] die Salzkurve absinkt, oder die Harnstoff[illegible] wenig sinkt, während zu [illegible] die Salzkurve viel stärker absinkt als die des [illegible] schließen daraus, daß die Form der [illegible] Wasserausscheidung wie von der Aus[illegible] Substanz abhängt.

[illegible] Zusammensetzung der [illegible] im [illegible] findet [illegible] 1903 in [illegible] und anderen Salzen.

[illegible] liegt [illegible] Arbeit [illegible] ver[illegible] 1891. [illegible] Durch[illegible] ver[illegible] denselben [illegible] der [illegible] Ver-

suche mit weiterer intravenöser Einverleibung von 10—50%igen Traubenzuckerlösungen in physiologischer Kochsalzlösung unternommen. Der Traubenzucker erscheint durch sein verschiedenes Verhalten dem Speichel und der Niere gegenüber in dieser Hinsicht besonders interessant. Dabei ergibt sich bei seiner Verabreichung durch seine Unschädlichkeit die Möglichkeit, Änderung der Dichte in und außerhalb der Gefäßwand zu erzielen, wie sonst mit keiner Substanz. Wenn es auch dem Autor nicht gelungen ist, eine gleichmäßige und dauernde Zuckererhöhung im Blute, die er brauchte, dadurch zu erzielen, so sind doch gewisse gefundene Tatsachen hier für uns, die wir Änderungen des Gewebes und Änderung der Drüsenfunktionen ersehen wollen, von Bedeutung. Auch hier wird die Grenze der gesundheitsstörenden Menge bei Hunden bei 12 *g* pro Kilogramm Hund bei 50%iger Lösung eruiert. Bei unterbundenen Ureteren gleicht sich die Zuckererhöhung im Blute in ungefähr derselben Zeit aus wie beim normalen Tier, ein Resultat, das in den späteren Untersuchungen von Leathes bestätigt wird. Im Speichel erscheint Zucker erst, wenn der Gehalt an Zucker im Blute bis auf 0·8% gestiegen ist. Erst dann findet man in den geringen Speichelmengen auf Chordareizung 0·39% Zucker. Die Ausscheidung von Zucker im Speichel erfolgt also erst bei einer viel höheren Konzentration als die Zuckerausscheidung durch die Niere. In der Augen- und Hirnflüssigkeit drückt sich eine Änderung in der Blutzusammensetzung erst nach Stunden aus. Beim Durchstudieren der Versuchsprotokolle ergibt sich, daß die Speichelsekretion nach Chordareizung bei Einfuhr von Zuckerlösung ins Blut mit zunehmendem Zuckergehalte im Blute immer höherer Ströme zur Auslösung des gleichen Effektes bedarf. Im Versuch 4 hebt Weyert ausdrücklich die spärliche Speichelsekretion trotz stärkster Reizung der Chorda hervor; das Blutserum enthielt um diese Zeit 2·8% Zucker.

Eine weitere Fortsetzung dieser Arbeit über die Wirkung intravenöser Zuckerinjektion auf die Gewebe findet sich in der Arbeit von Harley: „Über den physiologischen Abbau des Traubenzuckers“, aus dem gleichen Institute (Du Boissches Arch. f. Physiol. 1893, Supp.-Bd., p. 46), die sich mit dem Verhalten des Zuckers in den Geweben beschäftigt. In dieser Arbeit werden zunächst die Symptome berichtet, die sich bei einer Einfuhr von Zucker von 10 *g* und mehr per Kilogramm

des Körpergewichtes in 50% Dextroselösung ins Blut einstellen Bei leichteren Graden findet Harley bei Hunden ein fibrilläres Erzittern bei längeren Bewegungen, beim Niederlegen beruhigen sich die Muskeln. Öfter stellt sich einmaliges Erbrechen ein Bei stärkerem Grade der Gesundheitsstörungen liegen die Tiere teilnahmslos da und sind nicht imstande, sich zu erheben Bei noch stärkerem Grade der Störung kommt es zu tonischen und klonischen Krämpfen mit Zittern auch in der Ruhe. 50—80 Atmungen in der Minute werden gezählt, die Pupillen sind enge, reagieren aber auf Licht. Zwischen den Krämpfen besteht Schlafsucht, aus der sie aber durch Zurufe zu erwecken sind In der Nacht verschwinden alle diese Erscheinungen und am nächsten Tag ist der ganze Zustand verschwunden. Es kommt auch vor, daß die Tiere bei wiederholten Krampfanfällen sterben sie sterben dabei unter Atemstillstand, während das Herz fort schlägt. In seinen chemischen Untersuchungen findet Harley daß eine Zuckermenge, die 1% des Körpergewichtes entspricht in 4—6 Stunden in flüchtige Stoffe, die mit den Lungen ausgeschieden werden, zerfällt. Dabei sind in Leber und Muskel nur niedrige Zahlen für Glykogen gefunden worden. Im Blute findet sich namentlich in den ersten Stunden eine deutliche Milchsäurevermehrung, die aus Leber und Muskel stammt daneben Azeton und wahrscheinlich auch Azetessigsäure. Die Zersetzungsprozesse des Zuckers in den Geweben sollen nach Harley die Ursache der toxischen Erscheinungen sein.

In einer Fortsetzung dieser Arbeit, gewissermaßen einer vorläufigen Mitteilung (Du Boissches Arch. f. Phys. 1894 p. 451): „Der Einfluß des Zuckerumsatzes auf die Blutgase" werden die Daten über die Einwirkung des Zuckers auf die Gewebe und auf die Atmung noch erweitert. Beim Hunde zeigen sich bei 50%iger Dextrose intravenös bei Zuckerzufuhr

			pro Kilogramm	
von	60 *g*	bei	8·5 *g*	schwache fibrilläre Zuckungen,
„	50 *g*	„	10 *g*	Zittern, kann nicht auf den Beinen stehen,
„	240 *g*	„	10·5 *g*	Muskelzittern, Krämpfe, komatöser Zustand,
„	230 *g*	„	11·5 *g*	Gliederzittern, Krämpfe, Schlaf, ist aber zu erwecken.

Die Vermehrung der Milchsäure, namentlich in der ersten Stunde nach der Injektion, bewirkt nach Harley eine chemische Blutveränderung, indem sie das Natron des Blutes an sich reißt. Es wird dann Kohlensäure verdrängt, daher eine Kohlensäure-

verminderung im Blute, die nach Harleys Respirationsuntersuchungen mit der Atmung in erhöhtem Maße abgegeben wird. Später kommt es weiter zu einer Verminderung der in der Zeiteinheit ausgeatmeten Kohlensäuremenge, die natürlich nicht mehr mit der inzwischen schon normal gewordenen Milchsäure im Blute zusammenhängen kann. Daneben findet Harley aber auch eine Abnahme der Sauerstoffspannung im Blute. Dieselbe bezieht er in den ersten 2 Stunden auf einen erhöhten endosmotischen Austausch, den der plötzlich vermehrte Zuckergehalt zwischen Blut und den umgebenden Säften hervorruft. Doch besteht diese Sauerstoffverminderung im Blute auch noch in der 3.—5. Stunde nach der Injektion, wo sie nach Harley nicht mehr mit der Blutverdünnung zusammenhängen kann. Die Werte des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blute 3—5 Stunden nach der Speisung mit Zucker — 14·9, 13·1, 14·6 und 17·7% — nähern sich mehr denjenigen des gewöhnlichen venösen als des arteriellen Blutes. Sie lassen eine so beträchtliche Verminderung des Sauerstoffdruckes voraussetzen, daß die Geschwindigkeit, mit welcher das Gas die Gefäßwand durchsetzt, kaum den vorhandenen Bedürfnissen genügen dürfte. „Im Interesse der Atmungslehre liegt es, daß die Untersuchungen vervollständigt werden", so schließt der Autor.

In einer Untersuchung von Novi: „Über die Scheidekraft der Unterkieferdrüse" aus derselben Leipziger Physiologischen Versuchsanstalt (publiziert im Arch. du Bois 1888, p. 415), sind weitere Anhaltspunkte über das Verhalten von Sekretionsvorgängen bei Einfuhr hypertonischer Lösungen ins Blut enthalten. In der Einleitung zu den Versuchen bezeichnet Novi die Lymphe als bevorzugte, wenn auch nicht als einzige Quelle des Speichels, die man um so mehr in Betracht ziehen muß, als sich ihre Berührung mit den Speicheldrüsen viel inniger und ausgedehnter gestaltet als die des Blutes. Zur Auslösung der Speichelsekretion verwendet Novi schwache Säuren und verdünnte Ammoniaklösung. Er untersucht nun das Verhalten des Speichels, seinen Kochsalzgehalt und findet, daß mit der Steigerung des Kochsalzgehaltes im Blute auch der Kochsalzgehalt des Speichels ansteigt, und zwar von 0·18 bis 0·38. Fortfahrend berichtet er: „ob nun aber der Chlorgehalt des Unterkieferdrüsenspeichels nicht noch über 0·38% hinausgehen könnte, bleibt unentschieden, weil die von mir zur Anregung der

Chorda vorgenommen werden muß, um einen Erfolg zu erzielen. An diese Versuche schließt nun Japelli einige Beobachtungen mehr allgemeiner Natur an. Er geht von der Tatsache aus, daß bei ein und demselben Tier die Tendenz der Drüsenzellen besteht, eine konstante osmotische Arbeit zu verrichten, wie auch die osmotische Konzentration des Blutes sein mag. Daß die sekretorischen Drüsen des Verdauungsapparates als regulierende Organe für den osmotischen Druck innerer Flüssigkeiten dienen könnten, erscheint ausgeschlossen, da ja ihre Sekrete größtenteils von neuem resorbiert werden. Danach wird das diametral entgegengesetzte Verhalten der Speicheldrüsen dem der Nieren gegenüber nach endovenöser Injektion von verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen besonders betont. Die niedrigere osmotische Konzentration des Speichels erscheint dazu bestimmt, die Konzentration des Mageninhaltes zu vermindern. In diesem Sinne können die Speicheldrüsen als regulierendes Organ für den osmotischen Druck des Chymus und mithin der Vorgänge der gastrischen Verdauung (H. Strauß) fungieren. Von großer Wichtigkeit scheint Japelli die Tatsache zu sein, daß die Speichelsekretion erschwert wird, wenn man den osmotischen Druck des Blutes beträchtlich erhöht, besonders, wenn man gleichzeitig das Ödem der gereizten Drüse in Betracht zieht. Es kann nach Japelli nicht wundernehmen, daß Zellen, deren physiologische Aufgabe darin besteht, eine weniger konzentrierte Flüssigkeit als das Blut abzusondern, sich dann als unfähig zur Ausübung ihrer Funktion erweisen, wenn der Unterschied des osmotischen Druckes zwischen den beiden Flüssigkeiten bedeutend erhöht wird. Das beweist außerdem, daß jede Sekretionsfunktion, wenn sie auch in erster Linie eine Funktion der Zellen ist, doch unter gegebenen äußeren Bedingungen vor sich geht, von denen eine, und zwar eine ersten Ranges, die osmotische Konzentration des Blutes ist. Deshalb können wir uns nach Japelli auch nicht über die leichte Zunahme des Speichels wundern, der unter der Bedingung verminderten osmotischen Druckes des Blutes abgesondert wird, da letzterer innerhalb gewisser Grenzen die Arbeit der Drüsenzelle erleichtern kann. Dennoch kann man nicht sagen, die Abnahme der osmotischen Konzentration des Blutes bilde einen Reiz für die Speichelzellen. Wenn man nach dem Ödem der Drüsen urteilt, so kann man nach Japelli, um den Stillstand der Speichelsekretion infolge

starker Zunahme der Konzentration des Blutes zu erklären, nicht sagen, der wässerige Strom sei vermindert, der sich in jedes zum Funktionieren gereizte Organ ergießt. Man muß vielmehr annehmen, daß die Ursache des der Ermüdung ähnlichen Zustandes, in dem die sezernierenden Zellen sich gerade befinden, entweder der Überschuß an Natriumchlorid oder an den betreffenden Ionen ist, indem sie den Sekretionsprozeß gleichsam hemmen oder ändern oder auch die erhöhte osmotische Konzentration der Flüssigkeit, die von innen aus die absondernden Zellen bespült, als osmotisches Hindernis für die Erzeugung des wässerigsten der bekannten Sekrete einwirkt. Eine Frage, die nicht anders entschieden werden kann, als durch Hervorrufung derselben Erhöhung des osmotischen Druckes des Blutes vermittels Zuckers. Wie dem auch sein mag: wenn sich die erste Hypothese bestätigen sollte, so hätten wir ein schönes Beispiel von funktioneller Hemmung, hervorgerufen durch einen Überschuß von Ionen, die sich auch in großer Zahl im normalen Blute finden, und dann müßte man, wenn die zweite sich bestätigen sollte, daraus schließen, daß für jede lebende Zelle eine erträgliche Grenze der osmotischen Konzentration der umgebenden Flüssigkeit existiert, nach deren Überschreitung die spezifische Funktion der Zelle sich ändert oder stillsteht.

Ich möchte hier hinzufügen, daß der Versuch mit Zucker, der zur Entscheidung von Japelli verlangt wird, schon, wie oben beschrieben, im Jahre 1892 von Weyert, vorgenommen worden ist; er ergab ebenso wie die Versuche von Japelli eine Verminderung und Hemmung, beziehungsweise in einem Versuche ein fast völliges Ausbleiben der Speichelsekretion bei hohem Zuckergehalt im Blute trotz stärkster Chordareizung.

Im folgenden soll nun eine Reihe von Tatsachen, von verschiedenen Autoren erhoben, berichtet werden, die geeignet sind, uns das Wesen der Veränderungen im Gewebe nach Verabreichung hypertonischer Lösungen, insbesondere in Rücksicht auf quantitatives Hervortreten von Symptomen der Wasserentziehung, sowie in Rücksicht auf Verschiedenheiten der einzelnen Lösungen in ihrer Einwirkung auf das Gewebe klarzustellen.

In den Untersuchungen „Über die Beziehungen zwischen den Änderungen des Gefrierpunktes des Blutes und nervösen Störungen“ von A. Bickel (Deutsch. med. Wochenschr. 1901,

p. 602) sind eine Reihe solcher Tatsachen verzeichnet. In dieser Arbeit, die in Rücksicht auf die Theorie Lindemanns, daß die osmotischen Erscheinungen infolge der Gewebsretention von Salzen bedingt seien und im Zusammenhang mit gewissen Vorgängen der Urämie stünden, unternommen wurde, wurden Kaninchen 20%ige, Hunden 10%ige Kochsalzlösungen so zugeführt, daß in der Minute 0·29 cm^3 der betreffenden Lösung intravenös einverleibt wurden. Der Autor findet bei gewissen Graden der Salzzufuhr tonische und klonische Krämpfe, deren Vorläufer fibrilläre Muskelzuckungen, Tremor der Extremitäten und Nystagmus sind. Das Bewußtsein ist lange erhalten, erst sehr spät tritt ein komatöser Zustand ein. Die Versuchstiere sind auffallend indifferent gegen schmerzhafte Eingriffe, auch wenn sie das Bewußtsein noch nicht verloren haben. Die Erhöhung der Erregbarkeit ist nicht sehr ausgesprochen, nur manchmal im Anfang der Verabreichung und eher bei jungen Tieren. Die Krampfzustände können bei Kaninchen bei langsamer Injektion insoweit modifiziert werden, daß Krampfanfälle bis zum terminalen Krampfanfall ausbleiben. Bei Hunden gelingt es nicht, die frühzeitigen Krämpfe zu vermeiden. Bei Kaninchen treten die ersten Krämpfe bei einer Herabsetzung des Gefrierpunktes auf $\delta = 1{\cdot}13^0$ statt $0{\cdot}61^0$ normal ein. Beim Hunde kommt der erste Krampfanfall bei einer Herabsetzung des Gefrierpunktes von $0{\cdot}6^0$ auf $0{\cdot}9^0$ zustande. Besonders hervorgehoben möge hier die Tatsache werden, die Bickel im Verein mit Schreiber bei Hunden festgestellt hat, daß durch Rohrzuckerinjektionen der Gefrierpunkt bis $1{\cdot}00^0$ herabgedrückt werden kann, ohne daß Krämpfe oder sonstige nervöse Reizerscheinungen vorher beobachtet wurden. Durch diese Versuche, insbesondere im Vergleich mit den vorigen Salzversuchen, wird, wie der Autor hervorhebt, wohl eine gewisse Reizwirkung der Kochsalzlösungen, die früher negiert worden ist und erst durch Luck, Münzer und Durig festgestellt wurde, bestätigt.

Im weiteren sollen gewisse Gewebsveränderungen nach Einfuhr hypertonischer Lösungen, vorwiegend nach subkutaner Verabreichung, besprochen werden, die in Rücksicht auf eine spezifische Wirkung der Zuckerarten in dieser Form der hypertonischen Lösungen verwendet werden können.

Nach subkutaner Verabreichung von konzentrierten Zuckerlösungen findet Kossa (Pflügers Arch., Bd. 75, p. 310, „Beitrag

zur Wirkung der Zuckerarten") eine Reihe von Veränderungen, die im nachfolgenden berichtet werden sollen.

Leider sind die ganzen Versuche in ihrer Brauchbarkeit dadurch hochgradig beeinträchtigt, daß wir nur die absoluten Zuckermengen, und zwar von Sacharose, Dextrose und Galaktose erfahren (1% des Körpergewichtes), jedoch gar nichts über die Konzentration der eingespritzten Lösungen.*) Aus dem Verhalten an der Eintrittsstelle müssen wir aber wohl erkennen, daß es sich um hochkonzentrierte Lösungen handelt, die daselbst zu Nekrosen und bei den Hunden auch zur Abszeßbildung infolge lokaler Infiltrate führen. Die Spätfolgen werden dieser Komplikation halber aus dem Bilde auszuschließen sein. Vögel, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde sind die Versuchstiere. Interessant ist vor allem die Wirkung an den Vögeln. So kommt es bei einem Hahn von 1600 *g* nach 10·6 *g* Rohrzuckerinjektion schon nach einer Viertelstunde zu einer Veränderung am Kamm, der dunkelrot, fast schwarz und kalt wird. Der Kehllappen wird nur anämisch. Beide bluten nicht nach Einstich und der Stich ruft keine Schmerzreaktion hervor. Die Veränderung erklärt Kossa als eine ischämische, bedingt durch Zirkulationsstörung, und hebt die Ähnlichkeit des Bildes mit dem von Kobert und Grünfeld bei Mutterkornvergiftung gesehenen hervor. Doch findet Kossa die bei dieser Vergiftung beschriebenen hyalinen Thromben bei seiner „Zuckervergiftung" nicht. In zweiter Linie kommt es zur sogenannten Geflügelgicht, zur Bildung von Uratniederschlägen auf den serösen Membranen und Uratinfarkten in den Nieren. Daß mit diesen Zuständen ein pathologischer Stickstoffzerfall einhergeht, ist wohl begreiflich. Die weiteren Wasserentziehungserscheinungen am Gewebe zeigen sich in Durst, Gleichgewichtsstörungen und Somnolenz. Die anderen Wirkungen bei den übrigen Tierarten werden besser an den folgenden, eine Nachprüfung der Kossaschen Angaben darstellenden Untersuchungen von L. Süssengut (Berl. klin. Wochschr. 1909, 2, p. 1312) klar werden. Die Arbeit, die die Giftwirkungen durch Zuckerzufuhr studieren will, verwendet statt Sacharose, mit Rücksicht auf die Gleichwertigkeit der Zuckerarten nach Kossa, Dextrose. Versuchstiere waren

*) Nach mündlicher Information des Autors an Herrn Dr. Berczeller handelt es sich um konzentrierte Lösungen. Für die Nachricht bin ich dem Autor und dem Übermittler zu Dank verpflichtet.

Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben. Es wurden diesen von 50%iger steriler Lösung Quantitäten, die ½—1% ihres Körpergewichtes betrugen, täglich einmal subkutan injiziert. Geringere Dosen erwiesen sich als wenig wirksam; in den ersten 5—7 Tagen wurden stets schwächere, besonders später die stärkeren Konzentrationen gegeben. Das Körpergewicht wurde kontrolliert und der Urin auf Eiweiß und Zucker geprüft. Die Resorption der injizierten Zuckermengen erfolgte anfangs immer schneller, später blieben sie auch längere Zeit hindurch in Form deutlich nachzuweisender Flüssigkeitsansammlungen unter der Haut unresorbiert zurück. Früh oder später kam es an der Einstichstelle zur Bildung phlegmonöser Abszesse; erst dann, wenn diese auftraten, veränderte sich der Allgemeinzustand der sonst durch die Injektion kaum merklich beeinträchtigten Tiere. Sie wurden schläfrig, apathisch, es trat Körperverfall ein. Diabetische Symptome, Polyurie und Polydipsie traten nicht auf. Körpergewichtsabnahme tritt auf um 15% des ursprünglichen Körpergewichtes. In den letzten Tagen Dyspnöe, aber kein Koma, der Exitus trat unter Atemnot kurz nach der letzten Zuckerinjektion auf. Bei Kaninchen betrug die Dauer der Versuche von 10 Tagen bis über 5 Wochen, beim Meerschweinchen 1—2 Wochen. Zyanose oder stärkere Hyperämie von Körperteilen wurden nicht beobachtet, die Organe waren wenig blutreich. Der Urin der Tiere wurde ziemlich regelmäßig sezerniert, zeigte alkalische Reaktion, zeigte weder beim Kaninchen noch beim Meerschweinchen Eiweiß, auch nicht in Spuren. Die Glykosurie bei kleinen Dosen war selten und unregelmäßig, bei großen Dosen trat sie prompt ein. Zuerst hielt sie nur Stunden nach der Injektion an, später dauerte sie durch 24 Stunden bis zur nächsten Einspritzung und bis zum Exitus. Die Zuckermenge betrug bei Kaninchen 0·3—2·3% des ursprünglichen Injektionsquantums, bei Meerschweinchen 0·05—0·2%. Der größte Teil des injizierten Traubenzuckers wird demnach vom tierischen Organismus zurückgehalten und im Körperhaushalt verbraucht, nur ein minimaler Bruchteil wird durch die Nieren wieder entfernt. Hiebei steht Zuckerzufuhr und Zuckerausscheidung in einem ungleichen und wechselnden Verhältnis zueinander. Ein bestimmter Grenzwert, über den hinaus jedes weitere Quantum vom Organismus unbenützt als Überschuß durch die Niere beseitigt wurde, wie z. B. Bunge für Hunde angibt, konnte demnach für die verwendeten Zucker-

mengen nicht bestätigt werden. Vielmehr muß der Eindruck betont werden, daß die Zunahme der Zuckereinfuhr eine Steigerung des Zuckerverbrauches im Tierkörper zur Folge hat. Nur gelegentlich trat Azetessigsäure auf, Azeton wurde niemals gefunden. Der Taubenversuch verlief auch anders als nach den Angaben Kossas. An der Taube konnten 9 Tage hindurch Injektionen von 2 *g* Zucker pro Kilogramm Körpergewicht vorgenommen werden, bis sie einem Versuchsfehler erlag. Der Obduktionsbefund war ein normaler. Die Todesursache bei seinen Tieren findet Süssengut in den septischen Prozessen; Nierenstörungen wurden nicht gefunden, ebensowenig irgendwelche eindeutig dem Traubenzucker zuzuschreibende Erscheinungen. Von den histologischen Angaben bei seinen Tieren ist die geringe Ansammlung von Glykogen in der Leber bei Kaninchen und Meerschweinchen hervorzuheben, bei Tauben wurde reichlich Glykogen in der Leber gefunden. Im Herzmuskel konnten hingegen große Glykogenmengen entgegen der Norm nachgewiesen werden. Die Nieren waren frei von Veränderungen und zeigten keinen höheren Glykogengehalt. Die Befunde an Herz und Leber erinnern an die Glykogenverteilung beim Diabetiker, wie Süssengut hervorhebt. Aus seinen Versuchen schließt Süssengut, daß der Traubenzucker für den tierischen Organismus kaum toxisch ist und daß er die normalen Glykogenverhältnisse nicht im Sinne der diabetischen Veränderungen beeinflußt. Ich möchte hier einschalten, daß nach Japelli (M. Jahresber. 1905) Rohrzucker, schon in kleinen Dosen in den Blutkreislauf gebracht, Nierenalterationen macht. Es ist auch nach Pavy (J. of Physiology 24, 429) bezüglich der Disacharide eine andere Wirkung im Körper anzunehmen als für Monosacharide.

Eine weitere Ergänzung der Versuche von Kossa bilden die Angaben von d'Errico (in den Hofmeisterschen Beiträgen 9, 1907, S. 453) „Über das physikalisch-chemische Verhalten und die Harnsekretion bei Hühnern". Die Eigentümlichkeit der Urinsekretion bei Hühnern, geringe Menge von Wasser sowie die große Menge ungelöster Stoffe im Harne, ließen eine Untersuchung mit intravenöser Einführung hyper- und hypotonischer Lösungen für zweckmäßig erscheinen. Die Hühner sind sehr wenig widerstandsfähig gegen die intravenöse Einfuhr hypertonischer Lösungen, es tritt sehr bald der Tod ein unter Konvulsionen. Die Injektionen bewirken eine Erhöhung der

molekularen Konzentration im Blute sowie eine Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit desselben. Die Ursache der starken Toxizität der hypertonischen Lösungen bei Hühnern liegt nach dem Autor 1. in dem Fehlen eines regulatorischen Mechanismus, 2. in der starken Giftigkeit der Kochsalzlösungen und 3. in der großen Menge des zugeführten Kochsalzes, die größer ist als bei Säugetieren. Im Urin kommt es zuerst zu einer Verminderung des osmotischen Druckes, dann zu einer Steigerung, doch ist diese nur gering, die Gesamt-N-Ausscheidung nimmt ab. Der Darm sezerniert vikariierend für die Niere eine eigentümliche, aber nicht näher untersuchte Flüssigkeit. Von demselben Autor liegt (Biochem. Zeitschr. VII, 1908) eine Arbeit vor, in der er zeigt, daß die regulatorischen Vorgänge bei Einfuhr endovenöser Lösungen durch Purgation und Hungern im vermindernden Sinne beeinflußt werden können. Auch bei dieser erschwerten Regulation kommt es zu einer Darmsekretion bei Hunden nach Kochsalzinjektion.

Auch Mac Callum (ref. Malys J. f. T. 1904) findet nach Salzinfusionen ($^1/_3$—$^1/_6$ molek. NaCl-Lösungen) vermehrte Darmsekretion, in der er ebenso wie im Urin Zucker nachweisen kann.

Der Arbeit von Rona und Heubner, die bezüglich der nach hypertonischen Kalkinjektionen auftretenden Blutveränderungen bereits früher zitiert wurde, entnehmen wir noch Daten über Symptome und Gewebsveränderungen bei solchen Injektionen. Nach endovenöser Einfuhr von 5% Chlorkalzium bei Katzen in der Menge von 0·1—0·27 pro Kilogramm finden wir bei diesen Tieren wesentlich geringere Störungen, wie sie von Lipschütz bei derselben Tierart nach Kochsalzlösung gefunden wurden. Es zeigt sich taumelnder Gang, nur in einem Falle erfolgte Tod durch Herzstillstand bei einer 3 *kg* schweren Katze nach 0·2 Kalziumchlorid pro Kilogramm, das in 2 Minuten injiziert wurde. Das Verhalten des Kalks nach intravenöser Injektion bei Katzen wurde bereits berichtet, für die Allgemeingültigkeit des Kalkverhaltens bei intravenöser Injektion sprechen die Hundeversuche von Jarisch (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 295), der eine halbe Stunde nach der Injektion ebenfalls nur mehr eine Steigerung aufs Doppelte im Blute bei Hunden findet. Aus der chemischen Analyse der Organe geht hervor, daß der Kalkgehalt der Katzenorgane bei intravenöser Injektion, und zwar der Gehalt des Dickdarms, des

Gehirns und der Lunge an Kalk nicht wesentlich über die Norm gesteigert ist.

Die hypertonischen Lösungen führen bei Verabreichung ins Blut zu Veränderungen im Wassergehalte sowie in der Verteilung der Salze in den Geweben. Über die in den Geweben durch dieselben hervorgerufenen Vorgänge selber sind wir bezüglich der hypertonischen Kochsalzlösungen in ausreichendem Ausmaße informiert.

In Versuchen von V. Wahlgreen „Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepot" (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63, p. 97) sind Zahlenangaben zu finden, die uns über die Verteilung von Kochsalz, das in zirka 20%iger Lösung intravenös eingeführt wurde, sowie über den Wassergehalt in den verschiedenen Geweben Aufschluß geben. In ähnlicher Weise wie Engel die Verteilung des Wassers im Körper feststellte, wobei sich $^2/_3$ desselben in der Muskulatur und $^1/_6$ in der Haut fanden, wenn größere Wassermengen in Form von physiologischer Kochsalzlösung zugeführt wurden, versuchte Wahlgreen in Reihenversuchen bei Hunden, sich über die Verteilung des Kochsalzes im Körper klar zu werden. Mit Hilfe gewisser Zahlentabellen von Ranke und Custor sowie genauen Analysen des Kochsalzes und des Wassergehaltes der einzelnen Gewebe kommt er zu gewissen Zahlenwerten, welche im folgenden wiedergegeben werden sollen. Beim normalen Hunde wurde die größte Chlormenge, und zwar mehr als $^1/_3$ des gesamten Körperchlors in der Haut gefunden. Daneben sind im Muskel, Skelett und Blut nennenswerte Zahlen von Chloriden vorhanden, auch der Darm enthält noch beachtenswerte Zahlen, während in den anderen Organen nur geringe Prozente von Chlor sich finden, die nicht in Betracht kommen. Haut, Lunge und Gehirn besitzen einen großen Gehalt an Chloriden, in diesen Organen finden wir, wie Wahlgreen hervorhebt, auch am häufigsten das Auftreten von Ödemen. Die Muskulatur kommt nur in Rücksicht auf ihre große Masse in Betracht, wobei von Wahlgreen der Gegensatz zum Wasser hervorgehoben wird, von dem sie beinahe die Hälfte des unter normalen Umständen im Körper vorhandenen Wassers enthält. Nach intravenöser Kochsalzzufuhr steigt prozentisch am stärksten der Gehalt in der Lunge und im Darm an Chloriden. Dann folgt erst Blut, Haut und Niere. Muskeln und Gehirn nehmen an Kochsalz nur

wenig zu. Bezüglich des Chlorgehaltes der Haut sind die Versuche nicht entscheidend und müssen fortgesetzt werden. Wenn man den absoluten Chlorgehalt der Organe und die absolute Chlorzunahme infolge der intravenösen Kochsalzzufuhr bestimmt, so kommt W a h l g r e e n dazu, daß $^2/_3$ des zugefügten Chlors im Muskel, Darm und in der Haut sitzen. Die Muskeln nehmen weniger Chlor auf als es ihrem relativen Organgewicht entspricht. 28·26% Chlor gegen 42·84% des Körpergewichtes. Beim Darm ist dies umgekehrt. Er nimmt einen größeren Teil des eingeführten Chlors auf als seinem Anteil an der Körpermasse zukommt, 18·59% Chlor gegen 8·18% des Körpergewichtes. Im Blut und in der Lunge findet sich noch eine beträchtliche Chlormenge. Des weiteren geht W a h l g r e e n auf die Wanderung des Wassers nach intravenöser Injektion von hypertonischer Kochsalzlösung ein. W a h l g r e e n berechnet bei seinen Hunden während des Versuches einen Wasserverlust durch die Niere und bei der Verblutung von 162 cm^3. Nur 26 cm^3 davon stammen aus dem Blute. Der Rest, 136 cm^3, muß aus dem Gewebe stammen. Durch Vergleich des normalen Wassergehaltes der Organe bei seinen Reihenversuchen an normalen Tieren und dem Wassergehalt der Organe bei seinen Salzversuchen ergibt sich in den Mittelwerten folgendes Verhalten der Organe. Die Organe der Bauch- und Brusthöhle (Darm, Niere, Leber und Lunge) weisen einen vermehrten Wassergehalt auf. Diesem stehen neben dem Blute und dem Gehirn vor allem die Muskeln gegenüber, welch letztere besonders eine beträchtliche Wasserabnahme erfahren, die namentlich bei der Berechnung der relativen Wassermenge der Organe deutlich hervortritt. Die Wassermengen, welche während des Versuches durch die Niere hinausbefördert werden, stammen zum größten Teil aus der Muskulatur; die Eingeweide werden nicht wasserärmer, sondern wasserreicher. Nach W a h l g r e e n wird das verständlich, wenn man bedenkt, daß gerade die Eingeweide die Organe sind, bei denen bei der hydrämischen Plethora und überhaupt der hauptsächliche Lymphfluß stattfindet. In der Leber und Lunge erfolgt also auf intravenöse hypertonische Kochsalzzufuhr nicht nur ein Austritt von Salz, sondern auch ein solcher von Wasser. In den Muskeln, welche nach den Resultaten dieser Arbeit nur einen geringen Gehalt an Chloriden besitzen und bei denen auch nur eine relativ geringe Zunahme des Chloridgehaltes während der Versuche erfolgt,

wirkt das Kochsalz wasserentziehend. **Wahlgreen** erwähnt hier die Angabe von Fahr, nach welcher die Muskelfasern überhaupt kein Natriumsalz aufnehmen.

In der Ergänzung dieser Arbeit „Über die Bedeutung der Haut als Chlordepot“, von I. H. Padtberg (im Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63) wurde die Zunahme des Chlorgehaltes der Haut nach intravenöser Kochsalzzufuhr bei demselben Tier bestimmt, und zwar beträgt sie 31—76% des zugeführten Chlors, das in die Haut wandert. Dabei zeigt sich aber, daß der Wassergehalt sich nicht immer im gleichen Sinne wie der Chloridgehalt ändert. Der Wassergehalt der Haut braucht sich nur wenig zu ändern, selbst wenn sie große Chlormengen speichert. Die Haut steht also zwischen den beiden Extremen, den Eingeweiden und der Muskulatur. Über den gleichen Vorgang beim Kaninchen erhalten wir in den Untersuchungen von R. Rosemann („Über den Gefrierpunkt tierischer Gewebe“, Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte, Hamburg 1901, S. 622) weitere Daten über Gewebsänderungen bei intravenöser Einfuhr von 50—70 *g* einer 5%igen Kochsalzlösung. Mit einer primitiven, aber doch durch Kontrollversuche in genügendem Maße geprüften Methodik der Gefrierpunktsbestimmung im Gewebe findet derselbe, daß der schon unter normalen Verhältnissen niedriger liegende Gefrierpunkt der Gewebe, insbesondere der der Muskulatur durch die intravenöse Injektion der hypertonischen Kochsalzlösung noch mehr erniedrigt wird.

		Normal	Nach Injektion d. hypert. Lösung	
Kaninchen	Blut Mittel	— 0·61	vor	— 0·57 bis — 0·59
			während	— 0·70 „ — 0·82
			nach	— 0·83 „ — 0·87
	Leber	— 0·65 bis — 0·77		— 0·94 „ — 0·99
	Gehirn	— 0·69 „ — 0·7		— 0·82 „ — 0·84
	Muskulatur	— 0·82 „ — 0·89		— 1·04 „ — 1·07

Durch die Injektion kommt es nicht bloß zu einer Mischung mit dem Blute; der Gefrierpunkt des Blutes sinkt erheblich, aber doch nicht in dem Maße, selbst wenn man durch beiderseitige Unterbindung der Nierengefäße die regulierende Tätigkeit der Nieren ausschaltet. Die Wasserabgabe an das Blut und die Salzabgabe in das Gewebe prägt sich in ungleichmäßiger Weise in den verschiedenen Geweben aus. Besonders auffallend ist der niedrige Gefrierpunkt des Muskels;

weniger beträgt das Absinken des Gefrierpunktes in der Leber. Im Gehirn ändert sich derselbe nur wenig, er ist sogar etwas höher als der des Blutes. An der Muskulatur hebt Rosemann hervor, daß durch tetanische Kontraktion der elektrisch gereizten Muskulatur an ihr keine Änderung des Gefrierpunktes auftritt.

Wie schon früher hervorgehoben worden ist, besteht die Einwirkung der hypertonischen Lösungen in einer Änderung des Wassergehaltes sowie in einer Änderung des Salzgehaltes der Gewebe. Es wird sich nun zweckmäßig erweisen, die Änderung dieser beiden Faktoren auf den Stoffumsatz im Gewebe zu untersuchen. Über den Einfluß der Wasserentziehung auf den Körperumsatz finden wir in einer äußerst gründlichen Arbeit von Rost in den Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt 1902, p. 78, unter dem Titel: „Über den Einfluß des Natronsalpeters auf den Stoffwechsel des Hundes", ziemlich gut verwertbare Daten. In gewissen experimentellen Versuchen mit hypertonischen Lösungen sind wohl genügend Anhaltspunkte vorhanden, die die Wasserentziehung in den Geweben als eine ziemlich bedeutende annehmen lassen, so daß wir wohl annehmen können, daß die Größe dieser Wasserentziehung wohl jenen Grad erreicht, wo nach Versuchen von Landau, Straub und Rost mit der Wasserentziehung eine Steigerung des Eiweißumsatzes sich kenntlich macht in der Vermehrung der Phosphate und der nachfolgenden N-Ausscheidung. Dieselbe ist zwar gering und beträgt 3—6% des Gesamtumsatzes an Stickstoff, doch kann bei vermehrter Wasserzufuhr hinterher der Wert der N-Ausfuhr höher sein, wenn er auch nicht so große Zahlen erreicht wie der Eiweißumsatz bei hungernden Hunden nach vermehrter Wasserzufuhr, wo er nach Versuchen von Voit 27—86% beträgt. Für den Menschen sind in den Versuchen von R. O. Neumann, da die Wasserverminderung nur von 1300 auf 875 *g* herunterging, keine verwendbaren Zahlen vorhanden.

In den Versuchen von Rost sind Anhaltspunkte vorhanden, die uns den Einfluß der Wasserentziehung bei Hunden, denen Natronsalpeter innerlich in großen Mengen zugeführt wurde, veranschaulichen, da sie durch das Gegenstück zu anderen Hundeversuchen bei der gleichen Salpeterzufuhr mit reichlichen Mengen Wassers direkt erlauben, den Einfluß der Wasserentziehung bei seinen Versuchshunden zu erkennen. Die Versuchshunde, bei denen eine Wasserentziehung statthatte, zeigten erhöhten N-Umsatz,

großen Durst, Mattigkeit und Zittern, lagen meistens ruhig im Käfig, dabei wurde das Fell struppig und verlor seine Glätte.

Bezüglich der Einwirkung des vermehrten Salzgehaltes im Gewebe besteht, aus Versuchen von Rost, Maier, Salkowsky und Munk folgernd, der Effekt aller Salze in einer Herabsetzung des Eiweißzerfalles physikalischer Natur. Stellt man sich im Organismus die Spaltungsvorgänge als Ausdruck einer Art von Fermentwirkung vor, so ist eine Hemmung eines solchen Vorganges durch vermehrten Salzgehalt, wie er bei vielen Fermentwirkungen stattfindet, nicht merkwürdig. Anders ist es, wenn die vermehrte Salzzufuhr durch Salzwirkung zu einer Wasserentziehung führt. Dann kommt es zu einer Steigerung des Eiweißzerfalles, ähnlich, wie eine vermehrte Diurese infolge vermehrter Zufuhr an Wasser den Eiweißumsatz nicht ändert, wohl aber ihn steigert, wenn der Körper vorher entwässert wurde.

In den Versuchen von F. Verzar (Biochem. Zeitschr. 34, 1911, p. 47) zeigt sich, daß intravenöse Infusionen von hypertonischer 5- und 10%iger Kochsalzlösung, und zwar 130—150 *cm*³ Zufuhr bei 5—6 *kg* schweren Hunden, zu einer starken Steigerung des O-Verbrauches bei geringer Erhöhung der CO_2-Ausscheidung führen, so daß der respiratorische Quotient abnimmt. Die Versuche sind in dem Tangelschen Respirationsapparat gemacht und zeigen die ausgesprochenste Genauigkeit der Durchführung. Es ist aber hervorzuheben, daß die gleich große Injektion von physiologischer Kochsalzlösung von 0·75% auch einen allerdings viel schwächeren Effekt zur Folge hat. Die Steigerung des O-Verbrauches bei den 10%igen Lösungen ist kolossal, sie beträgt 129 des Normalen. Es handelt sich hier neben einer Steigerung der Herzarbeit und der Nierenleistung wohl um eine spezifisch dynamische Wirkung (Rubner), die zur qualitativen Änderung des Energieumsatzes führt. Der Umstand, daß nach intravenöser Injektion stets Zucker ausgeschieden wird und auch Temperatursteigerung auftritt, also derselbe aus Eiweiß und Fett gebildet wird, würde die Abnahme des respiratorischen Quotienten gut erklären. Freilich müßte dieser Zucker im Organismus auf Kochsalzwirkung nicht mehr verbrannt werden, sondern unausgenützt durch Niere und Darm (siehe Mac Callum) ausgeschieden werden.

Als bloße Folge der Kochsalzwirkung kann meines Erachtens ein erhöhter Eiweißabbau nach Noordens Unter-

suchungen (Phys. u. Path. d. Stoffwechsels, Magnus Levy, I., 449) nicht angesehen werden, wohl aber wird derselbe auftreten, wenn eine stärkere Wasserentziehung aus dem Körper erfolgt.

In Fortsetzung der Veränderungen, die durch hypertonische Lösungen am Gewebe hervorgerufen werden, müssen wir noch auf die schönen und genauen Versuche von Heilner in der „Zeitschr. f. Biolog." 48 u. 50 eingehen. In diesen Versuchen wird über Veränderungen berichtet, die gelegentlich des Studiums der Verdauungsarbeit gefunden wurden und die die Einwirkung osmotisch differenter Lösungen auf Gewebsleistungen betreffen. Es ist allerdings hervorzuheben, daß die Versuche sehr grobe Eingriffe in das Versuchstier und seine Lebensvorgänge bedeuten; doch erscheint mit Rücksicht auf die Toleranz der Tiere (Kaninchen), welche ohne besondere Beschwerden eine Einfuhr von $^1/_{10}$ ihres Körpergewichtes einer Lösung, und zwar 30 *g* Dextrose in ungefähr 10% Lösung in subkutaner Verwendung erfahren, eine Möglichkeit immerhin gegeben, daß ähnliche vielleicht nur quantitativ geringere Vorgänge auch bei anderweitigen auch intravenös ausgelösten osmotischen Regulationsvorgängen auftreten. Wenn auch nicht alle Bedingungen des Versuches, inbesondere der Hungerzustand der Tiere in seiner Bedeutung, vollkommen überblickt werden können, so möchte ich doch bei der Eigenart der Folgezustände die Versuche hier etwas breiter berichten.

Heilner fand bei hungernden Tieren, denen er im Verlaufe des Hungerzustandes 20% Zuckerlösungen in den Magen einführte, eine starke Verminderung der Eiweißzersetzung und eine vollkommene Einschränkung des Fettzerfalles. Als er die 20% Lösung von Dextrose subkutan zuführte, fand er eine noch bedeutendere Herabsetzung der Eiweißzersetzung, während die Fettzersetzung fast uneingeschränkt bleibt. Da in weiteren Untersuchungen sich ergab, daß bei hypotonischen Lösungen ein ähnliches Verhalten sich einstellt, während physiologische Kochsalzlösung keine derartige Veränderung zur Folge hat, so muß nach Heilner aus diesem Verhalten der Schluß gezogen werden, daß es sich um Folgezustände osmotischer Reaktionen handelt, wobei infolge der Einwirkung auf größere Zellmassen eine Verminderung des Eiweißumsatzes erfolgt. Dabei handelt es sich um eine isolierte Einwirkung auf den Eiweißumsatz, während die Fett- und Kohlehydratzersetzung nicht in diesem Sinne beeinflußt wird, ja die Fettzersetzung sogar oft ansteigen kann.

Nur das Eiweißferment in den Geweben wird durch die osmotischen Vorgänge in seiner Leistung beeinflußt und damit die Verminderung der Eiweißzersetzung hervorgerufen.

In Arbeiten von V. Henriquez und Röder in der „Biochem. Zeitschr." 69, 1915 und 74, 1916 wird über die Wirkung intravenöser Infusionen von hypertonischen Lösungen von Kochsalz, anderen Salzen und organischen Stoffen auf den respiratorischen Stoffwechsel berichtet. In den tagelang dauernden Versuchen an Kaninchen im Dauerschlaf mit Urethan wurde durch Bestimmung der Exspirationsluft an Kohlensäure und Sauerstoff festgestellt, daß 4·5% und 9% Kochsalzlösung eine Stoffwechselzunahme von 5—10%, Glyzerin in 9·2% Lösung eine solche von 5·6% und Rohrzucker, 25% und 68%, eine solche von 2·9—8·7% bewirkt. Die geringe Stoffwechselsteigerung ist als durch eine Reizung der Zellen des Organismus entstanden zu betrachten. Wir haben es also hier mit einer spezifisch dynamischen Wirkung zu tun. Andere Salze wie Natriumsulfat, Natriumnitrit und Natriumphosphat zeigen geringen Abfall der Umsetzungen, wie der Autor meint, also geringe Giftwirkungen.

Eine eigentümliche Folgeerscheinung der subkutanen und intravenösen Einfuhr von Zucker finden wir in einer Arbeit „Der zeitliche Ablauf der Eiweißzersetzung bei verschiedener Nahrung" von Böttcher und Vogt (im Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, p. 7) verzeichnet. Es handelt sich dabei um nur wenig hypertonische Lösungen von 5—10%, die beim hungernden Hunde zusammen mit einer einmaligen Fleischzufuhr subkutan verabreicht wurden. Es wurde der Gang der N- und Harnstoffausscheidung untersucht und später wurde auch eine Prüfung der Resorption im Magen und Darm, und zwar zu einem bestimmten Zeitraume vorgenommen. Nach der von Vogt gefundenen zeitlichen Verzögerung in der Ausscheidung des N nach einer einmaligen Fleischfütterung bei Hunden, die durch Beigabe von Fett und auch durch Einfuhr von Kohlehydraten erfolgt, so daß das Maximum der Ausscheidung statt zwischen die 3. und 6. Stunde, erst in die 6.—9. Stunde fällt und außerdem eine flache Kurve resultiert, ausgehend, suchten sie diesen Vorgang nach anderer Richtung klarzustellen. Für das Fett konnte eine verzögerte Resorption eine Rolle spielen. Um die Rolle der Kohlehydrate hier zu klären, gingen sie zu einer subkutanen Zufuhr von Kohlehydraten über. Dieser Weg wurde eingeschlagen, um

den Einfluß auf die sich der Nahrungszufuhr und den einzelnen Nahrungsmitteln anpassenden Sekretion der Verdauungsdrüsen wegfallen zu lassen. Dies um so mehr, als in Versuchen von Fichtenmayer und Heilner eine eiweißsparende Einschränkung auf der Eiweißzersetzung nachgewiesen worden ist. Böttcher und Vogt fanden nun auch bei subkutaner Injektion eine deutliche Verzögerung der Eiweißzersetzung. In einer Auseinandersetzung über die Ursache dieser Wirkung erwähnen sie eine Ausführung von Rosenthal, der eine Ausschaltung der Leber durch den Zucker annimmt. Als sie nun aber die Resorption der Fleischnahrung untersuchen, zeigt sich deutlich in 5 von 7 der Versuche eine ausgesprochene Verzögerung der Resorption, ein Vorgang, den sie nicht zu erklären imstande sind.

Ich möchte zu den Versuchen hinzufügen, daß nach den Versuchstabellen in allen diesen Fällen von Resorptionsverminderung ein großer Teil der N-Nahrung im Magen gefunden wurde. Es handelt sich also um einen verzögerten Austritt aus dem Magen. Gewisse später zu beschreibende Erscheinungen lassen es mir wahrscheinlich erscheinen, daß bei dieser verzögerten Resorption eine Herabsetzung der Verdauung infolge Verminderung von Sekretionsvorgängen im Magen die Hauptrolle spielt.

Eine zweite Tatsache, Stoffwechseländerung durch hypertonische Lösungen betreffend, die hier angeführt werden muß, ist in einer Arbeit von Hari und Hallaz: „Über die Resorption des rektal eingeführten Traubenzuckers" (in der Biochemischen Zeitschrift Nr. 88, 1918, p. 337) verzeichnet. Die Autoren, die eine 20- und 25%ige Dextroselösung rektal beim Hunde einführen, bestimmen, wie schon Reach, den Gaswechsel und den respiratorischen Quotienten an künstlich ventiliertem, kurarisiertem Tier nach dem Vorgang von Tangl. Die Resorption im Dünndarm wird durch Unterbindung verhindert. Sie finden, daß der Verbrauch von O und die CO_2-Ausscheidung in der Zeit von $^1/_4$—$1^1/_2$ Stunden deutlich ansteigt. Dann gehen beide zurück und es tritt eine geringe Herabsetzung des O-Verbrauches auf. Die Autoren nehmen als Ursache eine langsamere Resorption durch die Dickdarmschleimhaut an, gegenüber der normalen Resorption vom Magen, die eine Steigerung des Energieverbrauches, respektive des O-Verbrauches hervorruft.

Nach meiner Meinung handelt es sich hier um eine osmotisch bedingte Herabsetzung des Eiweißverbrauches, die durch die

Hyperglykämie und den vermehrten Zuckergehalt im Gewebe hervorgerufen wird. Der verminderte Sauerstoffverbrauch ist der Ausdruck der Herabsetzung der Eiweißverdauung. Die Steigerung des respiratorischen Koeffizienten in der weitaus überwiegenden Versuchszeit beweist, daß Zucker verbrannt wird. Nur ganz vorübergehend sinkt für kurze Zeit der respiratorische Quotient, da Zucker mit dem Urin verloren geht.

Mit dieser Aufzählung dürften die meisten Tatsachen, die wir über die Einwirkung hypertonischer Lösungen auf das Gewebe wissen, erschöpft sein und ich möchte, bevor wir zu einer Besprechung dieser Einwirkung im Zusammenhang übergehen, noch auf den Mechanismus zweier Vorgänge zu sprechen kommen, die ähnlich wie die Regulation bei der Einfuhr hypertonischer Lösungen ins Blut, umschriebene lokale Regulationsvorgänge auf osmotische Reize darstellen. Es dürften sich aus dem Vergleich dieser Wirkungen mit den Ausgleichsreaktionen und Anpassungen bei der Einfuhr hypertonischer Lösungen ins Blut gewisse Gesichtskreise ergeben, die uns das Verständnis des großen Vorganges erleichtern dürften.

Der erste dieser Vorgänge ist in den Versuchen von K. Wessely: „Über die Resorption aus dem subkonjunktivalen Gewebe und über die Beziehungen zwischen der Reizwirkung gewisser Lösungen und ihren osmotischen Erscheinungen“ (im Arch. f. experiment. Path. u. Pharm., Bd. 49, 1902, p. 417 und Deutsch. med. Wochschr. 1902, 7, 8) beschrieben. In dieser Arbeit sind wichtige Daten über den Mechanismus der interstitiellen Resorption enthalten. Der Mechanismus der subkonjunktivalen hypertonischen Kochsalzinjektionen, die insbesondere von Mellinger propagiert werden, wird in seinem Wesen an Tierversuchen bei Kaninchen studiert. Zuerst wird gezeigt, daß von der injizierten Flüssigkeit kaum etwas ins Auge dringt. In den Versuchen an der Konjunktiva, die ein ausgezeichnetes Versuchsobjekt für diese Zwecke bildet, ist sowohl der Verlauf des eigentlichen Resorptionsvorganges als auch die Einwirkung auf die Gefäße als lokaler Prozeß sowie die Beeinflussung der Nerven — gewissermaßen Fernwirkungen — am Verhalten des Kammerwassers zu studieren. Die einzig dastehende Eigenschaft der Konjunktiva als Gewebe: zu verschiedenen Zeiten behufs chemischer Analyse eine Wiederentnahme der injizierten Flüssigkeit zu

ermöglichen, ist es vor allem, die die Versuche besonders auszeichnet.

Schon in den ersten Versuchen, wo die Verdünnungsreaktion von konzentrierten Lösungen sowie die Kochsalzabscheidung in injiziertes Aqua destill., also quantitative Verhältnisse, sowie die Dauer der Resorption für diese verschiedenen Lösungen untersucht wird, zeigt sich, daß eine quantitativ verschieden große Reizwirkung der Lösungen ihrem osmotischen Wasseranziehungsvermögen nicht vollkommen parallel geht. Die stärkste Verdünnungsreaktion, gemessen an der Volumsvermehrung der injizierten Flüssigkeit, übt von äquimolekularen Lösungen Rohrzucker aus, und es wird trotzdem die Konjunktiva mit dieser vermehrten Flüssigkeitsmenge früher fertig wie mit der geringeren nach Kochsalzinjektion. Die quantitative Abschätzung dieser Reizwirkung ist nach Wessely durch die Bestimmung des Eiweißgehaltes der Lösung möglich. Diese ergibt, daß der Reizeffekt einer Kochsalzlösung ein wesentlich höherer ist; weit geringer wirkt eine Rohrzuckerlösung, am geringsten eine Harnstofflösung, bei der sich die Eiweißzahl, in der sich der lokale Reizeffekt ausdrückt, nur wenig über jene Größe hinaus erhebt, die durch eine physiologische Kochsalzlösung bedingt wird. Auf diese Eiweißabsonderung führt Wessely das Nachlassen der Verdünnungsgeschwindigkeit in den späteren Stadien gegenüber dem raschen Verlauf der Verdünnungssekretion in der ersten Zeit nach der Injektion zurück. Er nimmt an, daß der Resorptionsvorgang selbst durch diese Verhältnisse beeinflußt wird. In seiner Auseinandersetzung über die bei der interstitiellen Resorption in Frage kommenden Kräfte kommt Wessely zu dem Schlusse, daß Diffusion und Osmose zwar die Resorption zu beeinflussen imstande sind, daß sie aber nicht ihre eigentlichen ursächlichen Kräfte darstellen.

Außer dieser lokalen Wirkung auf das Gewebe und die Gefäße kommt es aber, wie Wessely zeigt, auch noch zu einer Einwirkung insbesondere der Kochsalzlösung auf die Nerven, die sich in einer Veränderung im Kammerwasser, einer Erhöhung des Eiweißgehaltes desselben bis 1% und darüber ausdrückt. Diese Erscheinung beruht auf einer Reflexwirkung auf das Gefäßgebiet der Ziliarnerven, was durch den Umstand bewiesen wird, daß auch bloße Pinselung der Konjunktiva eine deutliche Erhöhung des Eiweißgehaltes bis 1% des Kammer-

wassers bewirkt, während eine Injektion von 20%iger Kochsalzlösung in die vordere Kammer nur eine minimale Erhöhung auf 0·1%, statt der normalen 0·025% betragenden Eiweißmenge des Kammerwassers hervorruft. An diesen gewissermaßen Fernwirkungen zeigte sich, daß der Rohrzucker, mit seiner größten reizenden Einwirkung gegenüber den Gefäßen, auf die Nerven und dieses reflektorisch bedingte Verhalten des Eiweißes im Kammerwasser sehr geringe Reizwirkungen hervorruft. Ebenso bewirkt Traubenzucker, der osmotisch ja wirksam ist, eine minimale Eiweißveränderung, jedenfalls eine viel geringere, als die gleich konzentrierte Kochsalzlösung.

Einen Hinweis auf die besonders erregende Wirkung der Kochsalzlösung auf die Nervensubstanz sieht Wessely in einem Selbstversuch, wo er an dem nach Thiersch entblößten Korium seiner Vorderarmhaut den Einfluß von äquimolekularen Lösungen untersucht. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß von vier Lösungen: Harnstoff, Traubenzucker, Rohrzucker und Kochsalz nur allein die 4%ige und auch die 2%ige Kochsalzlösung eine Schmerzempfindung hervorriefen. Diese Reizwirkung der Kochsalzlösung, während selbst eine 35%ige Rohrzuckerlösung mit ihrem enormen Wasseranziehungsvermögen gegenüber den Gefäßen und den Zellen so gut wie gar keine Empfindung hervorruft, während schon die 2%ige Kochsalzlösung ein ganz intensives Brennen verursacht, spricht für ein gleichartiges Verhalten der Schmerzerregung und der Reflexwirkung auf die Gefäße. Ob die Erklärung hiefür in einem abweichenden osmotischen Verhalten der Nerven von dem der Gefäße oder auf einer spezifischen Reizwirkung der Kochsalzlösung auf die Nervensubstanz selber beruht, will Wessely nicht entscheiden.

Aus der Arbeit Wesselys möchte ich noch zwei nicht genügend besprochene Befunde hier besonders hervorheben. Das eine ist die Tatsache, daß destilliertes Wasser aus der Konjunktiva in einer $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde resorbiert wird, während eine physiologische Kochsalzlösung zur ihrer Resorption $2^1/_2$ bis 3 Stunden braucht. Die rasche Resorption des destillierten Wassers geht mit einer in 25 Minuten eingetretenen Umgestaltung in eine 0·78%ige Kochsalzlösung einher. Es scheint also, als ob der Vorgang, der zu einer Kochsalzabscheidung in die Flüssigkeit führt, die Sekretion in hohem Maße beschleunigt,

obzwar Wessely ausdrücklich hervorhebt, daß eine entzündliche Hyperämisierung der Gefäße durch Bepinseln der Konjunktiva mit einem Haarpinsel die Resorption von physiologischer Kochsalzlösung aufs doppelte verlangsamt. Ich möchte aber hier hervorheben, daß dieser Vorgang, da er zur Fernwirkung auf die Ziliargefäße führt, möglicherweise auf diesem Wege die Resorption verlangsamen könnte. Dann wäre die bloße Hyperämisierung der Konjunktiva nicht das Moment, das die Resorption in der Konjunktiva verlangsamt. Dies würde zu dem Verhalten des Rohrzuckers passen, der, obwohl er die größte Reizwirkung auf die Konjunktivalgefäße ausübt, doch rascher als Kochsalz resorbiert wird. Leider ist in den Versuchen von Wessely begreiflicherweise nichts über den Gehalt von Eiweiß in dem injizierten, destillierten Wasser zu finden, so daß wir den inneren Mechanismus der Reaktion nicht vollkommen überblicken können. Es muß aber doch gefolgert werden, daß die Einführung von reinem Wasser in das Konjunktivalgewebe möglicherweise infolge der Ausgleichsvorgänge nicht in dem Maße als Entzündungsreiz mit Eiweißausscheidung wirkt, wie es vom Anfang an zu erwarten gewesen wäre. Die von Roth p. 438 in seiner Arbeit gegebene Erklärung, daß der osmotische Wasserstrom ins Blut mit der Diffusion gleichen Schritt halten muß, gibt eine Erklärung der Verhältnisse bei hypotonischen und isotonischen Lösungen, aber nicht eine Erklärung für die rasche Resorption von destilliertem Wasser. Die zweite Tatsache ist die lange Dauer der Resorption von Kaninchenserum bei subkonjunktivaler Injektion bei Kaninchen. Sie beträgt 12 Stunden, und sticht diese lange Dauer der Resorption gegenüber den 9 Stunden einer 5%igen Kochsalzlösung sehr hervor.

Als zweiter Vorgang, der uns das Bild einer osmotischen Regulation darbietet, ist das insbesondere von H. Strauß und seinen Mitarbeitern studierte Verhalten der Regelung des osmotischen Druckes des Mageninhaltes anzusehen. Diese Regelung des osmotischen Druckes im Magen wird durch eine eigene Funktion des Magens, die stets in Kraft tritt und eine große Gesetzmäßigkeit mit nur geringen Schwankungen beim einzelnen Individuum zeigt, bewirkt. Sie erzeugt einen osmotischen Druck im Magen, der sich stets unterhalb dem des Blutes befindet, außer von ganz besonderen Verhältnissen, wo schwere Veränderungen

im Magen durch Vorhandensein von Milchsäure bewiesen sind und anderseits bei ganz abnormen Änderungen der Sekretion. Nur in diesen Fällen weicht, wie die Gefrierpunktbestimmung des Mageninhaltes zeigt, der Mageninhaltsbefund von dieser Regel ab. Die erlangte osmotische Regulation stellt den Beginn der Höhe der Verdauung und das Auftreten der spezifischen Magensekretion von Salzsäure dar. Bezüglich des Modus dieser Regulation ergeben sich Verschiedenheiten nach der molekularen Konzentration der eingeführten Lösung. Bei gastroisotonischer Lösung findet keine Änderung der gesamten molekularen Konzentration statt, sondern nur ein Ausgleich der Partiarspannungen nach physikalischen Gesetzen. Bei gastrohypertonischen Lösungen erfolgt eine Verdünnung, bei gastrohypotonischen Lösungen hingegen eine Verdichtung der molekularen Konzentration. Die Verdünnung erfolgt sowohl durch Resorption gelöster Bestandteile als durch Wasserausscheidung in das Magenkavum hinein. Dabei ist der Anteil der Resorption, wie alle Untersuchungen der verschiedenen Autoren zeigen, bei molekular hochkonzentrierten Lösungen bedeutend größer als bei gastrohypertonischen Lösungen von geringer molekularer Konzentration. Was die Wasserausscheidung betrifft, so setzt sich diese, wie Strauß und Roth gezeigt haben, aus zwei Strömen zusammen, einem rein physikalisch bedingten Diffusionsstrom und einer vitalen durch aktive Zelltätigkeit bedingten Wasserabsonderung. Die Verdichtung gastrohypotonischer Lösungen erfolgt nur dadurch, daß aus der Magenwand osmotisch wirksame Moleküle in den Mageninhalt gelangen und das geschieht einerseits auf physikalischem Wege durch Diffusion gelöster Moleküle, anderseits in den Fällen, in welchen die Salzsäuresekretion intakt ist, durch die Abscheidung von Salzsäure in den Magen hinein. Es findet, wie schon Mehring nachwies, keine Resorption von Wasser aus dem Magen statt. Die Berechnungen H. Strauß' ergeben, daß die Magenwand des Menschen bei der Herstellung und dem Festhalten der osmotischen Spannungsdifferenz, welche der Magen gegenüber dem osmotischen Druck des Blutes besitzt, eine Arbeit leisten kann, welche sogar das Zehnfache des Blutdruckes in der Aorta (200 *mm*) übertrifft. Aber nicht bloß bei Experimenten mit reinen Lösungen arbeitet der Magen in gleicher Weise prompt in seinem regulatorischen Vermögen, sondern auch bei der Einfuhr

gemischter Nahrung, z. B. beim Probefrühstück, findet sich die gleiche prompte regulatorische Tätigkeit des Magens. Es wird durch Kombination der beiden antagonistisch wirkenden Faktoren, die den osmotischen Druck im Magen beherrschen, dem Gehalt an Chloriden und dem Gehalt an rechtsdrehenden Substanzen der osmotische Druck geregelt, und die Spannungsdifferenz zwischen Magen und Blut kommt dadurch zustande, daß die nichtchlorhaltigen Moleküle des regulierten Mageninhaltes stets geringer an Zahl sind als diejenigen des Blutes. Der osmotische Druck bestimmt auch die Verweildauer im Magen, so daß hochkonzentrierte Lösungen einer bestimmten Substanz länger im Magen verweilen, als Lösungen von geringerer Konzentration. Doch spielen hier nach Strauß die konstitutiven Eigenschaften einer Lösung neben den kolligativen für das Verweilen im Magen eine Rolle. Nach Strauß verläßt eine Kochsalzlösung rascher den Magen als eine Zuckerlösung und als eine Magnesiumsulfat-, beziehungsweise Seignettesalzlösung von gleicher Konzentration. Die Bedeutung und den Zweck dieser Vorgänge erklärend, kommt Strauß zu dem Schlusse, daß der Zweck ein mehrfacher ist. Es handelt sich hier um eine Schutzwirkung für den Darm und die Körpersäfte sowie um eine Sicherungsmaßnahme für die Säfte, welche sich der Nierenarbeit anpaßt, wie bereits früher hervorgehoben worden ist. Verlangsamte Magenentleerung und mehr oder minder starke Verdünnung eines gastrohypertonischen Ingestums werden die Nierenarbeit erleichtern. Dabei betont er die gewissen Defekte auch dieser Schutzmaßregeln bei intensivsten Vorgängen, bei abnorm hohen Salzzufuhren z. B., und beschreibt Fälle, wo auch vom Magen aus Erhöhung des osmotischen Druckes im Blute erzielt wurde. In seinem „Osmodiätetik“ betitelten Artikel in der „Therapie der Gegenwart“ 1902, p. 444, stellt er dann die bereits besprochenen gegensätzlichen Begriffe der osmodiätetischen Schonung und der osmodiätetischen Reizung fest und gibt Anleitungen über Wirkung und Anwendung derselben an. In demselben Aufsatz von Hermann Strauß sind dann weitere osmotische Regulationen erwähnt, von denen vor allem die Niere besonders besprochen wird; doch scheint es mir, daß vorderhand die Vorgänge bei dieser Regulation noch so wenig übersichtlich sind, daß wir aus dem Vergleiche dieser Vorgänge kaum etwas für unseren Zweck gewinnen können. Beachtenswerter erscheinen die Angaben

Strauß' bezüglich der regulatorischen Fähigkeit der Galle und des Schweißes, sowie das von ihm betonte Moment, daß namentlich Exkrete mitenthaltende Sekrete leichter zu vikariierendem Eintritt fähig sind als die reinen Sekrete. Er weist auch auf die einer Prüfung im Experiment zu unterziehende Aktion des Dickdarmes, der vikariierender Tätigkeit besonders fähig sein dürfte, hin.

Nach Beendigung der Aufzählung der verschiedenen Arbeiten und der in ihnen enthaltenen Tatsachen über die Einwirkung hypertonischer Lösungen auf die Gewebsvorgänge, wollen wir nun versuchen, diese Tatsachen zu gruppieren und zu diskutieren, um uns ein Bild über die Vorgänge, die durch die hypertonischen Lösungen im Gewebe ausgelöst werden, machen zu können. Die Besprechung der Diuresewirkungen, für die sich in den Arbeiten von Mutard und Richet und Hedon und Arrous, Lanny und Meyer usw. eine große Reihe von Befunden findet, wollen wir lieber für später verschieben. Ich glaube, daß dieselben in einem eigenen Kapitel besser und übersichtlicher dargestellt werden. Ich will jetzt zu den toxischen Erscheinungen übergehen, die wir bei endovenöser Einfuhr solcher hypertonischer Lösungen finden. In den oben zitierten Arbeiten von Weyert sowie in den Arbeiten von Harley sind bei rascher Injektion von Zucker, und zwar in 50%iger Lösung, als toxische Grenzwerte die Einfuhr von 10 *g* pro Kilogramm festgestellt. Die toxischen Erscheinungen, die diese Form der Einfuhr auslöst, sind vorwiegend die einer Herabsetzung der Erregbarkeit, Schlafsucht, daneben auch noch einzelne Reizerscheinungen wie Zittern, doch überwiegt das depressive Bild hier bei der Zuckerzufuhr. Bei Kochsalz und ähnlicher rascher Verabreichung findet Novi bei 2—4 *g* pro Kilogramm 10%iger Kochsalzlösung demgegenüber eine Erregbarkeitssteigerung. Bei der langsamen Verabreichung, wie sie Bickel vornimmt, finden wir bei Kochsalz nur bei jungen Tieren Erregbarkeitssteigerungen angegeben, hingegen die Angabe einer Indifferenz der Tiere gegen schmerzhafte Eingriffe. Bei Zuckerzufuhr in der gleichen Weise lassen sich stärkere Erhöhungen des osmotischen Druckes symptomlos herbeiführen. Jedenfalls ist eine gewisse differente Wirkung von Zucker und Kochsalz auch hier bei der langsamen Verabreichung ausgesprochen.

Wir sehen also sowohl bei der raschen als bei der langsamen Zufuhr eine Differenz der Nervenerregbarkeit zwischen Kochsalzlösung und Zucker in dem Sinne, daß namentlich bei rascher Verabreichung eine gewisse erregbarkeitssteigernde Wirkung der Kochsalzlösung unverkennbar ist. Für die akuten Erscheinungen der Kochsalzlösung ist von Novi die Wasserverarmung des Gehirns als Ursache der Erscheinungen nachgewiesen worden. Für den Zucker fehlt allerdings der strikte zahlenmäßige Nachweis einer solchen Wasserverarmung, doch glaube ich, daß einer solchen Annahme nichts hinderlich im Wege steht. Die späteren Folgeerscheinungen könnten allerdings bei intraarterieller Verabfolgung andere Ursachen haben, und da ist in den Analysen von Novi doch ein wichtiger Anhaltspunkt in der Hinsicht vorhanden, daß unter seinen ganz abnormen Verhältnissen — direkte Einfuhr von hohen Salzlösungen in die Karotis, so daß das nächste Kapillargebiet die Hirnkapillaren sind — eine Änderung im Ionengehalt der Gehirnsubstanz auftritt, unter Überwiegen des Natrons über das Kali und eine dem Natron entsprechende Vermehrung des Chlors. Leider fehlen für die intravenöse Einverleibung, soviel ich weiß, die Zahlen bezüglich des Kationengehaltes der Hirnsubstanz, so daß uns zu einem darüber entscheidenden Vergleichsurteil kein Tatsachenmaterial zur Verfügung steht. Doch spricht die Tatsache, daß trotz des schweren und ganz exzeptionellen Eingriffes der allgemeine Salzgehalt der Hirnrinde sich kaum geändert hat, nicht sehr dafür, daß unter den gewöhnlichen Verhältnissen der bloßen Erhöhung des Salzgehaltes im Gesamtblute, wie sie bei intravenöser Verabreichung statthat, ähnliche Verschiebungen im Kationengleichgewicht eines hochdifferenzierten Gewebes, der Hirnrinde, entstehen. Es ist daher auch nicht anzunehmen, daß es sich um wesentlich differente Prozesse bei Zucker- und Salzzufuhr im Hirn handelt, sondern es ist wohl wahrscheinlicher, daß die Art und Schnelligkeit der Wasserentziehung, die bei Kochsalz eine raschere sein dürfte als bei Zucker, die Differenzen in der verschiedenen Wirkung der hypertonischen Lösungen auf das Gehirn hervorruft. Es sprechen auch die Differenzen, die zwischen der langsamen Form Bickels und der raschen Einfuhr von Novi bestehen, in dem Sinne, daß bei demselben Agens der Kochsalzlösung die rasche Einverleibung eine größere Wasserentziehung und daher erhöhte Erregbarkeit, eine langsame

Wasserentziehung gewöhnlich nichts derartig Ausgesprochenes oder nur, wie Bickel konstatiert, bei jugendlichen wasserreicheren Tieren ähnliche, aber schwächere Erscheinungen hervorruft. Ungeachtet dessen möchte ich doch insbesondere durch Vergleich mit Spiros Versuchen (Arch. f. exp. P. u. Ph. 41, p. 152) mit Kolloidlösungen (Gummilösungen), die durch ihre langsame aber intensive Wasserentziehung am Gehirne nur depressive Wirkungen — tiefe Narkose und Reflexherabsetzung — bewirken, für die intravenösen Kochsalzwirkungen am Hirn eine erregbarkeitssteigernde Wirkung pharmakologischer Natur der hypertonischen Kochsalzlösung annehmen, die unter diesen Bedingungen mehr hervortritt.

In den Arbeiten aus der Physiologischen Versuchsanstalt in Leipzig von Weyert und Novi und in den Arbeiten von Japelli stoßen wir nun auf eine neue Tatsache, und zwar auf den Einfluß der Erhöhung der Blutkonzentration als einflußnehmendes Moment auf die Drüsensekretion in der Speicheldrüse. Es wurde schon im Berichte hervorgehoben, daß der von Japelli verlangte Versuch mit Zucker schon vor ihm von Weyert durchgeführt wurde. Das Resultat desselben ist, daß ebenso wie mit Kochsalz, auch mit Zucker eine Hemmung der sekretorischen Fähigkeiten bei Erhöhung des Blutspiegels an denselben auftritt. Damit ist bewiesen, daß die zweite Möglichkeit, die Japelli erwähnt: daß die erhöhte osmotische Konzentration der Flüssigkeit, die von innen die absondernden Zellen bespült, als osmotisches Hindernis für die Erzeugung des wässerigsten der bekannten Sekrete einwirkt. Ich glaube nicht, daß es irgend jemandem gelingen dürfte, bessere Worte als Japelli für die Charakterisierung dieses Einflusses zu finden. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß in der schönen Tatsache, die Japelli gefunden hat, doch noch nicht jene Feststellung des Einflusses vorliegt, die ein allgemeines Interesse bedingt und die eine Verallgemeinerung auf andere Drüsenfunktionen zuläßt. Wir hören von einer Verminderung des Sekretes, wir hören von einer längeren Latenzperiode der Reizung, einer erschwerten Reaktion der Drüse auf elektrische Reize, sich durch Ödem kenntlich machend, wir haben Andeutungen in der Bestimmung der Viskosität, daß eine Veränderung auch der Eiweißkomponente des Speichels besteht, wir sind aber doch noch nicht orientiert, ob die Hemmung sich auch auf die spezifischen

Grade an, sich als ein den Eiweißumsatz steigerndes Moment darstellt, während der vermehrte Salzgehalt den Eiweißumsatz im Körper herabsetzt. Es wird von dem Grade, in dem die beiden Prozesse statthaben, abhängen, welcher Faktor sich durchsetzt, ob die Wasserverarmung als steigerndes Moment oder der vermehrte Salzgehalt als herabsetzendes Moment das Übergewicht erhält. Hinterher wird es wohl entsprechend dem Verhalten bei vermehrter Wasserzufuhr in beiden Fällen zu einer gesteigerten N-Ausfuhr kommen. Es liegt nach dem verschiedenen Verhalten der Gewebe, wie oben beschrieben, nahe, daran zu denken, daß auch lokale Verschiedenheiten dieses Einflusses hervortreten können, indem in dem einen Organ die Verminderung des Wassergehaltes überwiegt, in dem anderen der erhöhte Salzgehalt. Dieser Gedanke wird durch die von uns berichtete größere Empfindlichkeit des Sekretionsprozesses für den erhöhten Salz- und Substanzgehalt des Blutes und der aus ihm sich bildenden Lymphe durch die Beeinflussung der Tätigkeit der Drüsen, die wir oben beschrieben haben, einigermaßen gestützt. Für die anderen Substanzen bestehen nicht in gleicher Weise wie für das Kochsalz experimentelle Grundlagen, die eine verschiedene Verteilung der regulatorischen Prozesse auch bei ihnen annehmen lassen. Doch möchte ich auf Grund der Beobachtungen von Moutard-Martin, der eine starke Sekretion bei Zucker im Darm fand, während uns klinische Anhaltspunkte eine intensive Wasserentziehung in der Lunge zum Unterschied vom Kochsalz wahrscheinlich machen, auch für die Zuckerarten eine ähnliche regionär verschiedene Verteilung der Regulationsvorgänge annehmen. Auch die Verteilung des Harnstoffs soll nach Nonnenbruch nicht einfach nach dem Prinzip der gleichmäßigen Aufteilung, sondern ungleichmäßig erfolgen, wofür auch gewisse klinische Beobachtungen bei der Urämie sprechen dürften. Kurz, es treten bestimmte Affinitäten der verschiedenen Substanzen bei intravenöser Verabreichung für bestimmte Gewebe und damit Adsorptionen derselben auf, die es möglich machen könnten, daß, wenn durch experimentelle Prüfungen der Einfluß der verschiedenen hypertonischen Lösungen auf den Wasser- und Salzgehalt in den einzelnen Geweben klargestellt würde, wir mit bestimmten Substanzen auch bestimmte Änderungen in den beiden Faktoren, die den Eiweißumsatz in den Geweben bewirken, hervorrufen könnten.

In den Versuchen von Heilner wird nun ein scheinbar neues Moment in die Wirkungsreihe hypertonischer Lösungen auf das Gewebe, die isolierte Behinderung der Eiweißzersetzung durch osmotische Ausgleichsvorgänge bedingt, eingeführt. Wenn wir den Prozeß aber näher betrachten, so fällt uns die Gleichartigkeit dieser Wirkungen mit den vorher erwähnten Salzwirkungen im Gewebe auf. Auch da ist es die isolierte Störung des Eiweißumsatzes, die durch die osmotischen Ausgleichsvorgänge hervorgerufen wird. Es liegt wohl nahe, anzunehmen, daß die hemmende Salzwirkung durch eine Änderung der osmotischen Verhältnisse bedingt wird; damit wird der durch grobe Eingriffe von Heilner hervorgerufene Zustand bei seinen Versuchstieren entsprechend der häufig gesehenen Salzwirkung als ein häufigeres Vorkommnis charakterisiert. Ich möchte daher vermuten, daß auch bei intravenösen Injektionen, wie wir sie beim Menschen vornehmen, ähnliche Beeinflussungen des Eiweißverbrauches sich nachweisen lassen dürften.

Die verhältnismäßig geringen Veränderungen der Zersetzungsvorgänge bei hungernden Tieren von Henriquez und Röger sind, wenn wir die alleinige Änderung des Eiweißumsatzes durch die intravenösen Salzlösungen berücksichtigen, nicht auffallend.

In den Versuchen von Böttcher und Vogt wird eine Veränderung der Eiweißzersetzung durch subkutane Einfuhr von Zucker beschrieben. Wenn man, wie wir konstatiert haben, in den Versuchstabellen findet, daß es sich vorwiegend um eine Austrittserschwerung der Fleischnahrung aus dem Magen handelt, so werden gewisse Sekretionsstörungen im Magen und damit eine verlängerte Magenverdauung, für die wir an anderer Stelle Beweise bringen, in erster Linie in Frage kommen. Jedenfalls ist aber eine Leberausschaltung durch Zucker, wie sie Rosenthal annimmt, abzulehnen. Auch in der Änderung der respiratorischen Größe des O-Verbrauches in den Versuchen von Hari und Halasz kommt der osmotische Einfluß der Zuckererhöhung im Blut und Gewebe zur Auswirkung.

Wenn wir nun darangehen, den Einfluß osmotischer Regulationsvorgänge im Blute nach endovenöser Injektion hypertonischer Lösungen auf die Gewebsvorgänge und überhaupt das Wesen dieses Regulationsvorganges zu untersuchen, so dürfte es zu diesem Behufe am zweckmäßigsten sein, von der Analyse

der verhältnismäßig einfachen Vorgänge bei lokalosmotischen Regulationsprozessen auszugehen. Solche regulatorische Vorgänge sind die in den Untersuchungen von Wessely studierten Vorgänge bei der subkonjunktivalen Injektion hypertonischer NaCl-Lösungen, dann der von Strauß untersuchte Vorgang bei der osmotischen Regulation im Magen und endlich der von Roth dargestellte Prozeß bei der Resorption hypertonischer Lösungen aus der Peritonealhöhle. Der erste von diesen Ausgleichsvorgängen, der bei der Einfuhr hypertonischer Lösungen ins Gewebe der Konjunktiva in Tätigkeit tritt, ist der übersichtlichste.

Wir sind hier imstande, den Einfluß osmotischer Vorgänge auf die Resorption der injizierten Flüssigkeit, die Resorptionsvorgänge selber an der Größe der Quaddel, die Wirkung auf die Gefäße an der Chemosis und dem Eiweißgehalt der Quaddel und die Wirkung auf die Nerven, die Fernwirkung auf den Ziliarkörper am Eiweißgehalt des Kammerwassers nebeneinander in Wirksamkeit treten zu sehen. Wir finden da weiters Anhaltspunkte für eine besonders reizende Einwirkung der Kochsalzlösung, sich ausdrückend im Eiweißgehalt am Gewebe, sowie die durch die reizende Wirkung ausgelöste Fernwirkung, daneben die starke Wirkung der Rohrzuckerlösung auf die Gefäße, daher die starke Chemosis der Konjunktiva und die auf der starken Diffusibilität beruhende geringfügige lokale und Fernwirkung des Harnstoffes. Es treten also hier die verschiedenartigen konstitutiven Eigenschaften der Lösung neben den kolligativen in ihrer Einwirkung auf den Regulationsvorgang durch die günstigen Verhältnisse am Untersuchungsobjekt sichtbarer hervor als in irgendeinem anderen Versuche. Trotzdem wird man Wessely nur rechtgeben können, wenn er über die ursächlichen Kräfte, die für die Resorption in Tätigkeit treten, sich nicht äußern will, den Einfluß der Osmose aber auf den Vorgang betont. Ich möchte glauben, daß hier, wie überhaupt auch bei dem zweiten lokalen Vorgang der Regulation des osmotischen Druckes im Magen eine Ausschaltung der Nervenwirkung in ihrem Einfluß auf die Resorption, wie sie zuerst Gärtner und Beck in ihren früher zitierten Versuchen über die Wasserresorption bei Übersalzen des Blutes anwendeten, hier, wenn sie sich durchführen ließe, eine weitere Klärung der Vorgänge bewirken könnte.

Der zweite Vorgang lokaler osmotischer Regulation im Magen bietet auch hier zuerst ein Beispiel strenger Gesetzmäßigkeit auf osmotischer Grundlage. Auch die Diffusionsvorgänge prägen sich in dem erhöhten Durchtritt molekular hochkonzentrierter Lösungen durch die Magenwand aus. Daneben kommt aber, wie Strauß besonders hervorhebt, noch die durch die aktive Zelltätigkeit bewirkte Verdünnungssekretion des Magens zum Vorschein. Wenn auch diese von Höber bezweifelt wird, so möchte ich mich doch, in Rücksicht auf den vorstehenden regulatorischen Vorgang, der eine aktive Zelltätigkeit doch wahrscheinlich macht, eher für die Annahme einer solchen entscheiden. Auch bei diesem Vorgang können wir wieder konstatieren, daß konstitutive Eigenschaften neben den kolligativen, ihren Einfluß geltend machen. Dies tritt uns in der verschiedenen Verweildauer, die ja von dem Verdünnungsvorgang abhängig ist, bei Zuckerlösungen, Kochsalz- und anderen Lösungen gleicher Konzentration entgegen.

Als dritter Vorgang einer lokalen regulatorischen Reaktion ist der von Roth studierte Vorgang bei der Einbringung hypertonischer Lösungen in das Peritoneum bei Tieren zu erwähnen. In dieser Arbeit: „Die Permeabilität der Gefäßwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit“ (im du Boisschen Archiv 1899, p. 416) finden sich eine Reihe von Befunden, Ausführungen und Zahlenangaben, die hier zitiert werden sollen, da wir derselben im weiteren bedürfen werden. In seinen Versuchen findet er eine Reihe von Vorgängen, die er zusammenfassend folgendermaßen gruppiert: 1. findet er einen osmotischen Wasserstrom aus dem Blute in die Intraperitonealflüssigkeit, der während der kurzen Versuchsdauer von 10 Minuten einen Zuwachs von 11—17% der ursprünglichen Flüssigkeitsmenge bedingt; 2. eine entgegengesetzte Diffusion des ursprünglichen Lösungsbestandteils, beziehungsweise der gelösten Substanz in die Blutbahn, und zwar im Betrage von 24% der ursprünglichen Menge; 3. eine Diffusion der gelösten Komponenten des Blutserums in die Bauchhöhle. Des weiteren errechnet Roth ein endosmotisches Äquivalent, d. h. das Verhältnis von Wasser des osmotischen Blutstromes zu dem Molentransport, das für die verschiedenen Substanzen $\frac{+W}{-M}$ = Harnstoff 0·966, Kochsalz 1·395, Traubenzucker 1·928 beträgt.

Er findet die Analogie zwischen den Folgen der intravenösen Injektion hochkonzentrierter Lösungen und dem Ausgleichsprozeß, welchen diese, in die Bauchhöhle appliziert, eingehen, unverkennbar. Daraus folgt nach Roth, daß es für die Kapillarwand ganz gleichgültig ist, auf welcher ihrer Flächen sie eine Konzentrationsänderung durch Anhäufung der Kristalloide erfährt; sie verhält sich beiden Konzentrationsänderungen gegenüber gleich als eine in ihrer Permeabilität wohlcharakterisierte Membran; diese Permeabilität ist eben für beide analoge Vorgänge entscheidend.

An diese Bemerkung Roths anknüpfend wollen wir nun untersuchen, ob es sich wirklich auch bei der Einfuhr hypertonischer Lösungen in das Blut um einen gleichartigen und — das muß gefordert werden — nicht bloß analogen Vorgang handelt. Wir müssen uns aber darüber klar werden, daß, selbst wenn es sich um einen Vorgang handeln würde, bei dem der Faktor irgendeiner erhöhten Zelltätigkeit mehr hervortreten sollte, sich dieser Faktor nicht in einer gänzlich veränderten Form des Ausgleiches zeigen muß, sondern daß es sich auch da wieder nur um ein mehr oder weniger starkes quantitatives Hervortreten eines Produktes handeln wird. Es ist natürlich selbstverständlich, daß da nur von Tierexperimenten ausgegangen werden kann, beziehungsweise deren Analyse verwendet werden kann. Der mit 1. bezeichnete osmotische Wasserstrom in unserem Falle in die Blutbahn bei der intravenösen Injektion ist nun wesentlich stärker, besonders, wenn man berücksichtigt, daß wir denselben eigentlich nicht genau bestimmen können, da, wie früher ausgeführt wurde, ein entgegengesetzter Faktor eine Konzentrierung des Blutes hervorzurufen bestrebt ist. Was aber weit mehr ins Gewicht fällt, ist, daß der Zustrom doch wesentlich von der Art des verabreichten Agens abhängt, und daß wir da Differenzen finden gegenüber der Reihe, die Roth aufgestellt hat. Wenn Roth dem Autor Lazarus Barlow vorwirft, daß seine Kochsalzlösung zu konzentriert war infolge der Ionisierung, so mag das stimmen, und daher werden die Resultate von Lazarus Barlow nicht beweisend sein für die verschiedene Form der Wasseranziehung von Kochsalz und Zucker. Wenn aber die Versuche von Brasol mit einer 50⁰/₀igen Zuckerlösung und die von Klickowicz verglichen werden und auch da eine 10⁰/₀ige Kochsalzlösung stärker osmotisch wasser-

anziehend wirkt als wie eine Traubenzuckerlösung, so wird der Einwand nicht gemacht werden können. Trotz alledem möchte ich auf dieses Moment kein großes Gewicht legen, da, wie gesagt, die Verdünnungswirkung von regionären osmotischen Ausgleichsvorgängen abhängt und auch, wie schon oben gesagt, quantitativ nicht genau in ihrer Größe bestimmt werden kann.

Wohl aber bietet der zweite Faktor der Diffusion des gelösten Bestandteiles eine wesentliche Differenz bei den beiden Vorgängen. Während in der Bauchhöhle maximal 24% der Menge des gelösten Bestandteiles in 10 Minuten diffundiert, finden wir bei der Blutinjektion binnen 6—8 Minuten nach Beginn der Einfuhr, 2 Minuten nach Beendigung, daß mindestens die 2—3fache Menge der Substanz aus dem Blute verschwunden ist. Weiters wäre hervorzuheben, daß dabei nicht bloß die Substanz verschwindet, sondern daß auch andere Blutbestandteile mitverschwinden, und zwar Eiweiß, Kochsalz, Natriumkarbonat. Der Vorgang selber ist ein so differenter gegenüber der Resorption aus dem Peritoneum, daß wir wohl keinen Moment zweifeln können, daß, von diesem Gesichtspunkt betrachtet, wir die Verschiedenheit des Prozesses, wenn er sich auch nur in quantitativer Hinsicht geltend machen würde, besonders betonen müssen. Es ist vor allem ein Vorgang, der über das hinausgeht, was wir Diffusion bezeichnen, das geht übrigens auch aus der Bezeichnung von Overton „Exsudationsvorgang" hervor. Daß derselbe daneben die Wirkung hat, einen Ausgleich des osmotischen Druckes im Blute herzustellen, ist wohl für die bloße Bezeichnung und Charakterisierung des Prozesses gleichgültig. Man könnte den Prozeß als einen maximalen Filtrations- und Diffusionsvorgang bezeichnen, dabei möchte ich aber hervorheben, daß wir mit einem solchen Vorgang immer die Vorstellung des Bedürfnisses der Gewebszellen nach einem solchen verbinden, wenigstens bezüglich des Ausdruckes Diffusion. Nach der Rosenbachschen Protoplasmatheorie ist ja das Protoplasma der Gewebe die Energiequelle für den Leistungsstrom, und die Transsudation wird durch die Gewebe bewirkt, die Kapillaren spielen eine passive Rolle, ihre Permeabilität wird durch die anziehende, beziehungsweise abstoßende Kraft der Gewebe bedingt. Das große Hervortreten des Diffusions- und Filtrationsprozesses ohne besondere primäre anziehende Wirkung des Gewebes, wie sie z. B. beim Ent-

zündungsvorgang eine Rolle spielt, ist hier das Hervorstechende des ganzen Vorganges.

Der dritte Vorgang der Diffusion der gelösten Komponenten des Gewebes, in unserem Falle in die Blutbahn, findet auch statt, und zwar möchte ich diesbezüglich den früher zitierten Nachweis der Vermehrung von chemischen Gewebssubstanzen im Blute durch von den Velden erwähnen.

Wenn wir nun nach Roth die maßgebenden Faktoren für den Austausch zwischen Blut und Gewebe aufzählen und in ihrer Veränderung durch den Prozeß berücksichtigen, so finden wir, daß 1. die Filtration, welche Wasser und feste Bestandteile aus dem Blut in die Gewebsflüssigkeit befördert, hier in hohem Maße gesteigert ist; 2. ebenso die Diffusion der festen Moleküle des Blutserums in die Gewebsflüssigkeit, die unter gewöhnlichen Umständen durch das Bedürfnis der Gewebszellen reguliert wird, gleichfalls hier gesteigert und verändert ist, aber nicht aus dem Grunde des erhöhten Bedarfes des Gewebes; 3. die Diffusion der Eiweißstoffwechselprodukte aus der Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn wahrscheinlich infolge oben beschriebener Hemmung des Eiweißumsatzes stark vermindert ist; 4. nimmt Roth einen osmotischen Wasserstrom aus der Blutbahn in die Gewebsflüssigkeit an, welchen der ständige Überfluß an festen Molekülen in der Gewebsflüssigkeit aufrechterhält. Dieser Überschuß verdankt seinen Ursprung dem Umstand, daß die Gewebszellen naturgemäß mehr feste Moleküle in Form von Zerfallsprodukten in die Gewebsflüssigkeit entleeren, als die Anzahl beträgt, welche sie sich aus dem Nährmaterial einverleibt haben; dieser osmotische Wasserstrom wird wahrscheinlich nicht beeinflußt, vermehrt durch Zuckerverbrennung, vermindert durch den herabgesetzten Eiweißumsatz; 5. ein osmotischer Wasserstrom aus der Gewebsflüssigkeit ins Blut, bedingt durch dessen größeren Eiweißgehalt, welcher im distalen venösen Abschnitt der Kapillaren in Tätigkeit tritt, hier nicht beeinflußt, eher vermindert ist infolge des reduzierten Eiweißgehaltes des Serums.

Wir sehen also die ganzen Faktoren, die den Blutaustausch mit dem Gewebe beeinflussen, in hohem Maße beeinflußt und verändert. Dabei scheint es, als ob in der postulierten Herabsetzung des Eiweißumsatzes im Gewebe eigentlich ein ausgleichender Faktor vorhanden wäre, der das osmotische Gefälle, das sowieso schon sehr hoch i

Es scheint mir, als ob wir dazu gedrängt würden, angesichts dieser veränderten Reaktion den ganzen Prozeß doch als aktiven Vorgang anzusehen, als Vorgang, der mit einer gewissen Zelltätigkeit verbunden ist. Ich möchte glauben, daß wir nach den Kenntnissen, die wir über die Autonomie der Kapillaren Krogh verdanken, annehmen müssen, daß ebenso wie mechanische Reize, gewisse chemische Reize die Kapillaren zu einer erhöhten Tätigkeit bringen, daher hier der Faktor der Erhöhung der Blutkonzentration in gleicher Weise eine erhöhte Tätigkeit der Blutkapillaren bewirkt. Diese erhöhte Tätigkeit und nicht die Hydrämie ruft die vermehrte Lymphbildung hervor, und diese vermehrte Strömung ist der Faktor, der die Resorptionsbeschleunigung, die für mich der Ausgangspunkt der ganzen Untersuchungen war, bewirkt. Die Frage, ob auch hier bei dem allgemein regulatorischen Vorgang eine gewisse Reizwirkung der einzelnen Substanzen, wie wir sie früher bei den lokalregulatorischen Vorgängen gesehen haben, eine Rolle spielt, soll in dem nächsten Abschnitt besprochen werden. Ich möchte aber hier doch noch kurz auf eine besondere reizende Wirkung des Zuckers auf die Kapillaren hinweisen.

7. Erörterungen über das Wesen des Prozesses, sowie über seine Verwendbarkeit als Grundlage für eine therapeutische Maßnahme.

Wir haben im vorigen Kapitel die Einwirkung der intravenösen Injektion hypertonischer Lösungen auf das Gewebe und die regulatorischen Vorgänge, die bei dieser Einverleibung auftreten, besprochen. Ich möchte hieran anschließend in der Besprechung dieser Maßnahmen fortfahren und nach näherem Eingehen auf das Wesen sowie die Dauer des Vorganges erörtern, inwieweit ein solcher Vorgang Grundlagen für eine therapeutische Maßnahme enthält.

Zunächst wollen wir uns mit dem Vorgange selber, seiner Intensität und seiner Dauer beschäftigen. Wir werden auch dabei die Verpflichtung haben, soweit es geht, den Verlauf der Resorptionskurve, ihre Beschleunigung zu erklären.

Wir haben bereits vorher die Vermutung ausgesprochen, daß der Prozeß nicht für alle hypertonischen Substanzen in vollkommen gleicher Weise verläuft; es sind, wie schon oben

erörtert worden ist, gewisse Anhaltspunkte vorhanden, die für einen andersartigen Verlauf, insbesondere in einzelnen Organen, bei anderen hypertonischen Lösungen als bei dem am besten gekannten Verhalten der hypertonischen Kochsalzlösung sprechen. Bei der hypertonischen Kochsalzlösung finden wir in den inneren Organen einen Austritt von Kochsalz mit Wasser gemeinsam ins Gewebe, der in den gewöhnlichen Fällen durch die reichliche Bildung von Lymphe ausgeglichen wird, während in einer geringeren Anzahl von Fällen, namentlich bei Zufuhr größerer Wassermengen sowie bei einer Erschwerung dieses Ausgleichsvorganges es auch zum Übertritt in den Darm kommt mit dem Auftreten von Diarrhöen. Bei Einverleibung einer hypertonischen Zuckerlösung sind auch Hinweise auf ähnliche Vorgänge in den Abdominalorganen vorhanden, für die Lunge muß aber eine Verminderung des Wassergehaltes nach klinischen Beobachtungen erwartet werden. In den anderen Organen Haut und Muskulatur kommt es zu einem Ausgleich durch Wasserabströmung, welche Wasserabströmung aber den Austritt von Kochsalz ins Gewebe nicht behindert. Eine stark vermehrte Lymphströmung sowohl für Kochsalz als auch für Zucker, wie an den Unterleibsorganen, ist hier nicht anzunehmen. Wir sehen also ein verschiedenes Verhalten der beiden Gewebsarten gegenüber der Erhöhung der Konzentration des Blutes durch die hypertonische Lösung.

Wenn wir nach Gründen suchen für dieses abnorme Verhalten, so kommen zwei Momente in Frage, das erste wäre ein regionär verschiedenes Verhalten der Gefäße, eine abnorme Durchlässigkeit an der einen Stelle; es ist natürlich, daß nicht bloß die Verschiedenheit der Gefäße hier eine Rolle spielen wird, sondern daß diese nur eine Teilerscheinung der verschiedenen Gewebsgestaltung in den beiden Organen ist, in zweiter Linie kämen andere Momente in Frage und das sind weniger Bedingungen der geweblichen Struktur, als Veränderungen funktioneller Natur. Diesbezüglich ist ein Moment hervorzuheben, das aus den Untersuchungen Botazzis und seiner Schule hervorgeht und das ist der abnorme osmotische Druck der inneren Organe, der so wesentlich verschieden von dem des Blutes ist. So wird von Sabatani und Botazzi der osmotische Druck des Nierengewebes auf 0·94, der der Leber auf ebensolche Zahlen, der der Milz auf 0·8 festgestellt, was gegenüber [illegible]·6 des

Blutes eine wesentliche Erhöhung bedeutet. Es ist daher die Vorstellung nicht unmittelbar abzulehnen, daß die verschiedene osmotische Konzentration des Gewebssaftes in den beiden Organgebilden, den inneren Organen und der Haut, der Muskulatur, die Ursache für eine veränderte Mitwirkung dieser verschiedenen Gewebe beim regulatorischen Vorgang bildet. In den späteren Ausführungen werden wir wohl zu dem Schlusse kommen, daß die Kolloide des Gewebes, also die chemische Struktur der einzelnen Gewebe hiefür die Hauptrolle spielt.

Bezüglich des Vorgangs selber, ergibt sich aus allen den Versuchen und Beobachtungen bei allen Substanzen eine anfängliche intensive Strömung, die in 4—6 Minuten zu einer hochgradigen Verschiebung von Wasser und Salzen nach den verschiedensten Richtungen und zu einer ungeheuren Lymphbildung führt. Diese intensive Bewegung kommt dann zur Ruhe, an Stelle derselben kommt es zu einem langsamen Abströmen, bedingt durch den Ausgleich der verschobenen Wasser- und Salzmenge. Nach 2 Stunden ist dann ein gewisser, doch nicht vollkommener Ruhezustand erreicht und der weitere Prozeß verläuft in wesentlich geringerer Weise in neuerlicher Form eines vermehrten Abströmens von Gewebsflüssigkeit ins Blut, die sich dann bis zur 6. Stunde in größtem Ausmaße wieder zurückbildet. Um diese Zeit ergibt sich aber nach den Resorptionsverhältnissen im Gewebe eine Veränderung, die eine Beschleunigung des Lymphstromes und damit der Resorption zur Folge hat. Im Gewebe selber sind die Vorgänge natürlich verschieden, je nach der Art der hypertonischen Lösung. Beim Zucker kommt es sicher zu einer erhöhten Zelltätigkeit, die zur Verbrennung des Zuckers im Gewebe führt. Das Auftreten gewisser intermediärer Stoffwechselprodukte in der Zelle selber wird einen erhöhten Strom aus dem Gewebe in die Lymphe und in das Blut hinein und damit eine vermehrte Lymphströmung bedingen. Für die Salze ist natürlich eine solche Erklärung nicht ins Auge zu fassen, wohl aber könnte man daran denken, daß der Rückgang der früher als Salzwirkung beschriebenen Hemmung der Eiweißzersetzung im Gewebe, das Wiederauftreten eines stärkeren Eiweißumsatzes im Gewebe mit seinen Stoffwechselprodukten, noch dazu mit einer Erhöhung des Umsatzes zum Ausgleich (siehe Heilner) einhergehend, zu einem vermehrten Ansteigen des Gewebsstromes ins Blut führen könnte. Außerdem

könnten noch Vorgänge zwischen den Zellen und dem interstitiellen Gewebe, Rückgang des Wassers in die Zellen gewisse Strömungsvorgänge hervorrufen, die in gleichem Sinne einen Strömungsvorgang in dem Gewebe zur Folge haben.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich die Arbeit, die auf diese Weise durch die verschiedenen Verschiebungen, die mit aktiver Tätigkeit der Kapillarwand und Adsorptionen im Gewebe in Zusammenhang gebracht werden müssen, geleistet wird, für wesentlich höher erachte als die Arbeit, die die Magenwand zur Herstellung und Festhaltung der osmotischen Spannungsdifferenz zu leisten hat. Es wird die von Strauß auf das Zehnfache des Blutdrucks der Aorta betragende Arbeit der Magenwand sicher bei diesem Vorgange noch weitaus übertroffen. Ich glaube aber nicht, daß es zweckmäßig ist, diesen Vorgang in Zahlen auszudrücken; ich glaube, es wird von größerem Vorteil sein, den Prozeß mit anderen Prozessen zu vergleichen, die wir gleich ihm unter dem Gesichtspunkt der Einflußnahme auf den Austausch zwischen Blut und Gewebe betrachten können. Als solche Prozesse kommt 1. der Aderlaß in Betracht, 2. die künstliche Plethora, durch Infusion isotonischer Lösungen.

Der Aderlaß führt zunächst zu einer Herabsetzung des Kapillardruckes, dann zu einer Hydrämie, zu einer Verminderung des Serumeiweißgehaltes, der durch Einströmung von eiweißarmer Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut bedingt ist, zu einer Vermehrung des Kochsalzgehaltes im Blute sowie zu einer Einschwemmungshyperglykämie aus der Leber. Es sind also eine Reihe von Wirkungen in Verschiebungen von Substanzen und Wasser gegeben, die eine wesentliche Veränderung des Blutes darstellen. Daneben wird auch das Gewebe in einem gewissen Ausmaße beeinflußt, so daß es nach den Untersuchungen von Bauer zu einer zum Teil bestrittenen verminderten Verbrennung des Fettes im Gewebe kommt.

Die Intensität des Prozesses ist eine wesentlich geringere im Beginn, nur im Tierexperiment bei großen Aderlässen stellen sich schon nach kurzer Zeit Strömungsvorgänge ein; für den therapeutischen Aderlaß ist in der 2.—4. Stunde eine Strömung in obigem Sinne ins Blut nachzuweisen, nach 8 Stunden ist das Maximum der Wirkung erreicht, die Serumeiweißmenge ist nach 48 Stunden wieder normal.

Es handelt sich also um eine protrahierte und langsame Umschaltung von Blutbestandteilen, die jedenfalls an Intensität

mit dem Prozesse bei endovenöser Einfuhr hypertonischer Lösungen nur in dem Sinne verglichen werden kann, daß gewisse gleichartige Vorgänge in langsamem Ablaufe auch hier statthaben. Dabei ist der Gegensatz in dem Chloridverhalten im Blute hervorzuheben. Gerade durch den Vergleich wird die Bedeutung des Austrittes des hypertonischen Agens für die Chloridverminderung klar. Leider sind wir auch über den Wassergehalt der Gewebe beim Aderlaß nicht orientiert, so daß ein Vergleich mit der Wirkung hypertonischer Lösungen ausfallen muß.

Der zweite Vorgang, die künstliche Plethora des Organismus durch große Zufuhr von isotonischer Kochsalzlösung ist natürlich in seinen Wirkungen nur am Tierexperiment studiert worden. Am Menschen selber wird dieser Vorgang nur in sehr beschränktem Ausmaße verwendet werden können, weil die Schädigung durch den Vorgang beim Menschen seinen gelegentlichen Nutzen weitaus übertreffen wird.

Ob bei den geringen Maßnahmen, wie sie zur Durchspülung des Körpers bei Vergiftungszuständen durchgeführt werden, ähnliche, wenn auch wesentlich geringere Vorgänge eine Rolle spielen, läßt sich auf Grund des vorliegenden Versuchsmaterials und der Beobachtungen am Menschen nicht sagen.

Im Tierexperiment sind in den Versuchen von Cohnheim und Lichtheim (Virchows Arch., Bd. 69) eine Reihe von Befunden verzeichnet, die uns eine Vorstellung über den Einfluß der Maßnahme auf die Blutbeschaffenheit sowie auf die Gewebstätigkeit bei diesem Vorgange gewinnen lassen. Bei der Hydrämie mit Plethora kommt es zu einer starken Zunahme der Blutströmungsgeschwindigkeit und zu einer ungeheuren Steigerung des Lymphstromes. Allerdings unter Bedingungen, die niemals im menschlichen Organismus auch nur im entferntesten Maße erreicht werden können. Daneben kommt es zu einer vermehrten Funktion der Drüsen, und zwar sämtlicher Drüsen mit Ausnahme des Pankreas, das nur ödematös verändert, aber nicht vermehrt sezerniert. Auch die Bauchorgane (Leber, Galle und die Darmdrüsen) zeigen eine vermehrte Fülle und Funktion. An der Extremitätenlymphe finden wir keine Beschleunigung, hingegen ist in den Halslymphstämmen entsprechend der Drüsenfunktionssteigerung die Geschwindigkeit der Lymphströmung gesteigert. Es handelt sich also auch da um eine funktionelle vermehrte Tätigkeit durch Sekretionsvorgänge, hier aber an den

Drüsen des ganzen Körpers, die durch die Plethora, nicht durch die Hydrämie bedingt ist. Wir müssen auch hier annehmen, daß bezüglich des Wassers sich in ähnlicher Weise wie wir es für die Salzlösungen gesehen haben, eine ungleichmäßige Verteilung herausbildet, die hier in evidenter Weise dem Ausgleich der Blutveränderung dient. Ich möchte hier hinzufügen, daß dieser maximale Vorgang, der den Einfluß der sekretorischen Tätigkeit für den Ausgleich von Blutveränderungen klarstellt, mit dem Vorgang bei der Infusion hypertonischer Lösungen insoweit übereinstimmt, als wir auch für die hypertonischen Lösungen bei ihrer ungleichen Verteilung um so eher eine aktive Leistung der Kapillarendothelien und erhöhte Gewebstätigkeit als Grundlage des Ausgleichsvorganges annehmen können.

Wenn wir mit diesen beiden Vorgängen die Vorgänge bei der endovenösen Einfuhr hypertonischer Lösungen vergleichen, so finden wir auch da in ähnlicher Weise, wie bei der Plethora für die vermehrte Wassermenge, so hier für die hypertonischen Lösungen, erstens das Intätigkeittreten der Kapillarwand, das eine erhöhte Blutströmungsgeschwindigkeit, eine erhöhte Abgabe an das Gewebe und einen erhöhten Lymphstrom zur Folge hat. Nur müssen wir annehmen, daß es sich hier um doch nicht so absolut differentes territoriales Verhalten handelt wie bei der Plethora; wir müssen hier annehmen, daß der Lymphstrom auch in den Extremitäten vermehrt ist, wofür ich insbesondere die Beobachtungen von Nasse herbeiziehen möchte. Wir finden dann weiters, zweitens eine Veränderung der Wasserverteilung im Körper in dem Sinne, daß der Muskulatur Wasser entzogen wird, hingegen die inneren Organe mehr Wasser und Substanz enthalten. Der Grad und die verschiedene Beteiligung einzelner Gewebe im Körper an der Wasseraufnahme wird für die verschiedenen Substanzen noch festzustellen sein. In dritter Linie kommt es durch die endovenöse Einfuhr hypertonischer Lösungen zu einer Veränderung des Salz-, beziehungsweise Kristalloidgehaltes der einzelnen Gewebe, eine Veränderung, die imstande ist, verschiedene Änderungen der Funktion der Organe herbeizuführen. In vierter Linie kommen gewisse pharmakologische Wirkungen der Substanzen, Veränderungen der Reizbarkeit der Gefäße und der Gewebe in Frage, die unter gewöhnlichem Umstande lange nicht in dem Maße in den Vordergrund treten, aber durch die Art der Verabreichung, durch den hohen Gehalt der Gewebe an solchen Substanzen

sowie durch die Änderung des Wassergehaltes in den Geweben in Tätigkeit treten. Die Hauptwirkung aber, die insbesondere therapeutisch hervortreten wird, ist in dem momentanen Auftreten eines erhöhten Kapillardruckes sowie einer intensiven Strömung vom Gewebe ins Blut sowie in einer schnellen Abgabe des hypertonischen Agens ans Gewebe gegeben, es ist also ein aktiver Vorgang, nicht seine oben angeführten Folgezustände, die hier wirksam werden.

Wir finden also eine komplexe Wirkung der hypertonischen Lösungen, die einzelne Elemente der Wirkungen der verschiedenen früher angegebenen Eingriffe miteinander vereinigt und daher imstande sein dürfte, eine Reihe von Wirkungen hervorzubringen, die über das hinausgehen, was wir mit dem praktisch ja vielfach in Anwendung gebrachten Aderlaß bewirken können.

Wir haben bisher immer nur im allgemeinen von der Wirkung hypertonischer Lösungen, die auf endovenösem Wege eingeführt werden, gesprochen. Es dürfte sich aber gerade hier empfehlen, auf die bereits früher berührte Frage einzugehen, inwieweit sich die Einfuhr solcher Lösungen, die imstande sind den osmotischen Druck des Blutes in hohem Grade zu verändern, von denen unterscheidet, die nur die Partiarspannung des Blutes an einem der Bestandteile des Blutes in stärkerem Maße beeinflussen, ohne dabei den osmotischen Druck in starkem Maße zu verändern.

Bezüglich der Vorgänge bei Einfuhr solcher Substanzen, die nur eine Änderung der Partiarspannung im Blute hervorrufen, sind wir durch Tierexperimente und Befunde nicht gerade reichlich unterrichtet. Die spärlichen Daten betreffen vorwiegend die intravenöse Kalkzufuhr. In den Versuchen von Schenk (l. c.) am Menschen, sowie in den Versuchen von Heubner und Rona im Tierexperiment bei Katzen finden wir eine Veränderung des Blutes auftreten, die sich schon bei den geringen Menschendosen durch eine Verminderung des Serumeiweißgehaltes sowie durch eine Konzentrationszunahme des Hämoglobins bald nach der Injektion kennzeichnet. Beim Menschen ist diese Konzentrationszunahme des Hämoglobins bisher nicht genügend festgestellt worden, sie ist auch bei der Katze im Tierexperiment nur eine vorübergehende Erscheinung, in den ersten 20 Minuten nachweisbar, nach 30 Minuten geht sie zurück. Eine Veränderung an dem Lymphstrom ist nicht kon-

statiert worden, ebensowenig ist es Schenk gelungen, eine Vermehrung des Blutes, einen Einstrom von Gewebsflüssigkeit in größerem Maße trotz Ansteigens der Gerinnbarkeit des Blutes festzustellen. Es sind also gewissermaßen nur Rudimente des gewöhnlichen Vorganges bei Einfuhr von hypertonischen Lösungen, was sich ja auch in dem verschiedenen Verhalten der Katzen Lipschütz' und Heubners und Ronas ausdrückt. Trotz alledem erscheint auf Grund klinischer Beobachtungen, und zwar der eigentümlichen Hitzeempfindungen bei den Kalkinjektionen beim Menschen doch irgendein Einfluß auf die Kapillaren wahrscheinlich, so daß wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir einen wohl nicht gleichen, aber doch gleichartigen Vorgang auch hier beim Austausch der Partiarspannungen annehmen. Ich möchte auch hier annehmen, wofür übrigens in den Kalkbestimmungen eine Grundlage vorliegt, daß die Kalziumlösung aus dem Blute in ähnlicher Weise wie die hypertonischen Lösungen austritt, nach den alten Ausdrücken transsudiert oder sezerniert wird, wobei auch eine Abnahme des Serumeiweißgehaltes eintritt. Ich werde zu dieser Vermutung um so mehr gedrängt, als es sich im weiteren zeigen lassen wird, daß in ähnlicher Weise wie bei den hypertonischen Lösungen durch die Zunahme der Konzentration im Blute auch hier bei der partiellen Zunahme der Blutkonzentration an Kalk in gleicher Weise eine Hemmung von Sekretionsvorgängen nachzuweisen ist. Damit erscheint meine Zusammenfassung der ganzen Vorgänge der endovenösen Einverleibung hypertonischer Lösungen sowohl der, die zu einer Erhöhung des osmotischen Druckes im Blute im allgemeinen, als auch jener, die nur zu einer Erhöhung der Partiarspannung führen, in genügendem Maße zum Zwecke der Darstellung gerechtfertigt.

Therapeutisch wird sich aber dieser Vorgang der bloßen Erhöhung der Partiarspannung im Blut viel weniger verwenden lassen als der, wo eine Erhöhung des osmotischen Gesamtdruckes bewirkt wird.

Angesichts der Intensität des Vorganges bei der intravenösen Injektion hypertonischer Lösungen erscheint folgende Erwägung zweckmäßig. Vor allem ist die Tatsache der Unschädlichkeit bezüglich aller wichtigen Lebensfunktionen des Vorganges durch vielfache Versuche an Mensch und Tier festgestellt. Es fragt sich nun, welche Faktoren sind es, welche

trotz der Intensität des ganzen Vorganges diese Unschädlichkeit bewirken. Es schien mir schon von Anfang an klar, daß wir diesbezüglich wohl annehmen müssen, daß nicht so sehr hochdifferenzierte Gewebe mit ausgesprochener spezifischer Funktion als Ausgleichungsort in Frage kommen, als vielmehr ein Gewebe, welches weniger differenziert und daher gegen Änderung in seinem Wasser- und Salzgehalt weniger empfindlich ist. Nur an einem Gewebe, und das ist an dem sezernierenden Gewebe, sehen wir, wie später durch mehrfache Beispiele gezeigt werden wird, eine starke Beeinflussung durch die Änderung der Blutkonzentration eintreten. Es ist das sezernierende Gewebe, das wie alle sezernierenden Gewebe mit dem Blute in innigerer Beziehung steht; sowohl die Blutgefäße als auch die Lymphgefäße selber treten hier an das spezifische Gewebe ohne stärkere Zwischenlagerung von Bindegewebe heran; wir sehen daher auch den starken Einfluß, den Änderungen der Blutkonzentration auf dasselbe ausüben. Das andere spezifische Gewebe, das hochdifferenziert einer bestimmten Funktion dient, ist von dem Blut durch eine mehr oder weniger große Schichte von Bindegewebe getrennt und es scheint schon vom Anfang an klar, daß gerade dieses Gewebe, das Bindegewebe um die Gefäße, zum Ausgleich für Änderungen des osmotischen Druckes vor allem herangezogen wird.

Ich bin froh, mich diesbezüglich mit einer Autorität wie Schade (Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 1921, in seiner Abhandlung „Erkrankung des Bindegewebes“, 357—387) in Übereinstimmung zu befinden. Derselbe ist durch die Aufstellung des Begriffes des Bindegewebes als ein Organganzes zu der Depotfunktion des Bindegewebes für Wasser und Salz gekommen, und bezeichnet insbesondere auf S. 367 die Funktion der Konzentrationsregulierung seitens des Bindegewebes, die Herstellung der Isotonie sowie Isoionie, als wichtige Funktion des Bindegewebes. Dasselbe mit seiner großen extrazellulären Masse erscheint vermöge seiner Lage um die Gefäße herum zu solchen Funktionen besonders geeignet. Des weiteren hat Schade durch die Aufstellung des Begriffes der Osmosensibilität sowie durch die Feststellung von eigenen Nervenendorganen der Vater-Paccinischen Körperchen, die er als Quell- und Schwellsinnsorgane bezeichnet, auch den regulatorischen Mechanismus für Störungen sowohl der Osmotonie als auch der Osmoionie klargestellt.

Wenn wir nun darangehen, das Wesen des Prozesses selber zu bezeichnen, so wird es wohl klar sein, daß wir uns diesbezüglich noch nicht sehr vertiefen können. Es dürfte aber auf alle Fälle besser sein, ihn durch Umschreibung seiner Vorgänge soweit als möglich zu beleuchten, als ihn mit einer kurzen Bezeichnung, etwa Transsudation oder Sekretionsvorgang, hinter dem aber doch zum Schlusse kein klarer Begriff und keine Kenntnis der Bedingungen liegt, abzutun.

In den älteren Ausführungen von Brassol und Klickowicz kommt die Angabe vor, daß es sich bei dem Ausgleich der osmotischen Vorgänge nach hypertonischen Injektionen um einen osmotischen oder endosmotischen Vorgang handle. Vor allem die Tatsache der entgegengesetzten Bewegung des Wassers und der injizierten Substanzen wird als ein Hinweis auf einen solchen endosmotischen Vorgang aufgefaßt. Diesbezüglich möchte ich aber doch glauben, daß es sich hier um ein nicht berechtigtes Kleben an Äußerlichkeiten sowie an physikalischen Erinnerungsbildern handelt, das Ähnlichkeiten des Prozesses zu Gleichartigkeiten umdeutet. Vor allem läßt sich durch Nierenexstirpation nachweisen, daß der durch die Nierenfunktion bedingte Rücktritt von Kochsalz ins Blut — soweit die kurzdauernden Versuche bisher einen Schluß ziehen lassen — den Ausgleich der Blutveränderung weder in der Form noch in der Zeitdauer beeinflußt. Das Ausbleiben des Rücktritts von Chloriden in das Blut hat auf den Rückgang der Blutverdünnung durch Austritt von Wasser ins Gewebe keinen Einfluß. Wir müssen daher annehmen, daß es sich nicht um einen solchen Austausch, sondern um Bewegungsvorgänge handelt, die durch aktive Vorgänge Kapillar- und Nierentätigkeit hervorrufen werden. Daß diesmal, und vielfach auch zu anderen Zeiten, durch physikalische Bedingungen eine gleichscheinende Bewegung hervorgerufen wird, beweist nicht, daß in diesen und auch in anderen Fällen die physikalischen Bedingungen der Osmose die alleinige Ursache des Vorganges sind.

Wir müssen vielmehr bei der Analyse des Vorganges neben den physikalischen Kräften der Substanzen in den zweiten Faktor der Tätigkeit der Gewebe die Mitwirkung kolloidchemischer Kräfte der Körperkolloide einschalten. Die Wirkung solcher kolloidchemischer Kräfte wurde zuerst von M. H.

Fischer und in späterer Zeit vor allem von Hülse (Virchows Arch., Bd. 252, S. 234) für die Analyse des Ödemproblems herangezogen. Namentlich die äußerst scharfsinnigen Erwägungen, auf weitläufige Experimente und klinische Untersuchungen und Beobachtungen gestützt, wie sie von Hülse zu dem Zweck der Analyse des Ödemproblems angestellt worden sind, sind auch für die Klarstellung des Vorganges beim Austausch zwischen Blut und Gewebe überhaupt von einer großen Bedeutung. Wenn man von Übertreibungen absieht, die Hülse unterlaufen, so z. B. die Äußerung, daß der Kolloidcharakter sämtlicher tierischer Gewebe es mit sich bringe, daß außer der Hydrodiffusion eine Diffusion, die nach einem einfachen Konzentrationsausgleich der Säfte strebt, im Körper nicht vor sich gehen kann, eine Äußerung, die mir in Rücksicht auf die Wirkung von sämtlichen subkutanen Injektionen oder Infusionen unrichtig erscheint, so ist doch durch die weitgehende kritische Betrachtung Hülses ein Fortschritt in unserer Kenntnis der Vorgänge gegeben. Die Bedeutung der Kolloidnatur der Gewebe ist in hohem Grade geeignet, uns eine Reihe von Vorgängen, denen wir nach den früheren Vorstellungen ohne Verständnis gegenüberstanden, in großem Maße begreiflich und, was mir das Wichtigste zu sein scheint, auch einer Erforschung zugänglich zu machen. In jedem Falle scheint seine Betrachtung des Gewebes und der Kapillarwände als einheitlicher Abschnitt, den man in biologischer und physikalisch-chemischer Hinsicht als festen kolloiden Teil den flüssigen Blutkolloiden gegenüberstellt, gegenüber der früheren Abgrenzung der Kapillarwand als selbständiges Gebilde, im Gegensatz gestellt zum Gewebe, für unsere Zwecke günstiger. Diese Betrachtung wird es ermöglichen, einerseits die eigentümliche Verteilung zwischen Blut und Gewebe zu erklären, anderseits wird sie uns von dem lästigen und kaum in seiner Bedeutung für unsere Zwecke klarzustellenden Begriff der Durchlässigkeit der Kapillarwand absehen lassen.

Es handelt sich also hier um einen mit großer Schnelligkeit und Promptheit einsetzenden Regulationsmechanismus, der auf Änderungen des osmotischen Zustandes im Blute und Gewebe im ganzen Körper einsetzt und auf dem Nervenwege ausgelöst wird. Er verläuft in zwei Etappen, und zwar findet eine Entlastung des Blutes durch aktive Kapillartätigkeit statt

und in der zweiten Etappe kommt es zur Entlastung des Gewebes und zu einem vermehrten Lymphstrom. Die vermehrte Lymphtätigkeit wirkt hier ausgleichend auf den Zustand im Gewebe, indem sie die osmotisch wirksamen Substanzen zum Teil in einem Nebenkanal aus dem Blute und aus dem Gewebe vorübergehend entfernt. Es ist das der Vorgang, den schon Japelli und d'Errico (Zeitschr. f. Biol., Bd. 50, 1907, p. 1) hervorgehoben haben, daß die Lymphe außer ihren anderen Bestimmungen wahrscheinlich auch noch die hat, ein Mittel zum Schutze und zur Regulierung des intrazellulären osmotischen Druckes zu sein. Die inzwischen zu gleicher Zeit mit dem Lymphstrome einsetzende vermehrte Tätigkeit der Niere besorgt dann die Ausfuhr der überschüssigen Substanzen. Wir müssen wohl annehmen, daß auch hier die Art der hypertonischen Lösung eine Rolle spielt. Kommt es zu einer starken Überschwemmung des Darmes mit hypertonischen Lösungen und ist die Wassermenge, die miteingeführt wurde, gleichfalls vermehrt, so daß eine Plethora zustande kommt, so kommt es im Darm nicht bloß zu einer Lymphvermehrung, sondern auch zu einer Diarrhöe. Diese Ausscheidung, die zu gleicher Zeit mit Speichelfluß und Tränenfluß erfolgt, stellt wohl einen sekretorischen Ausgleichsfaktor der osmotischen Regulation, durch die vermehrte Wassermenge bedingt, dar. Wie weit solche Vorgänge auch bei anderen Substanzen, nicht bloß beim Kochsalz, eine Rolle spielen, läßt sich nach den gegenwärtig vorliegenden experimentellen Daten noch nicht aussprechen.

Wir sehen also, daß es sich um einen ineinandergreifenden Mechanismus in Blut und Gewebe handelt, der den osmotischen Druck zu regulieren bestrebt ist. Wir müssen uns wohl, wenn wir diesen prompt einsetzenden Regulationsvorgang betrachten, darüber klar werden, daß ein solcher nur durch Übung erworben wird. Je mehr wir die Verhältnisse, insbesondere auch im Darm betrachten, desto wahrscheinlicher wird es, daß schon Vorgänge des täglichen Lebens (Essen, Schwitzen, Muskeltätigkeit) imstande sind, insbesondere lokal solche Ausgleichsvorgänge zur Einübung zu bringen. Die Konstanz des osmotischen Druckes beweist ja nichts weiter, wie Botazzi in der „Physiolog. Chemie", S. 50, und von Wendt „Oppenheimer", Bd. 3, ausführt, als daß der Organismus die Fähigkeit hat, einen normal osmotischen Druck wieder herzustellen, sobald er innerhalb gewisser Grenzen geändert wird. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man die

starke Lymphvermehrung in den inneren Organen als die Folge des hier besonders eingeübten Vorganges des Ausgleichs durch vermehrte Lymphströmung annimmt. Wir müssen ja annehmen, daß in den Geweben, insbesondere in gewissen Geweben, ein osmotischer Druck, der weitgehend unabhängig ist vom osmotischen Druck des Blutes, besteht, und daß ebenso wie für das Blut, eine Regelung des osmotischen Druckes in den Geweben notwendig erscheint. Wenn der osmotische Druck auch durch die Funktion der Gewebe entsteht (siehe Japelli l. c.), so ist doch eine gewisse spezifische Höhe desselben für die Funktion der einzelnen Organe unerläßlich. Ich möchte diesbezüglich auf die oben beschriebene ausgleichende Einschränkung des Stickstoffumsatzes als ausgleichender Faktor im Gewebe bei der Einverleibung hypertonischer Lösungen ins Gewebe (Heilner) hinweisen.

Wenn wir nach pathologischen Vorgängen in dieser Hinsicht suchen, die uns in der Verzerrung der Pathologie das physiologische Bild einigermaßen stärker hervortreten lassen, so finden wir in dem Verhalten bei Urämie (Reis, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 81, 1914, ebenso Weil l. c.) und Diabetes in klinischen Symptomen ziemlich weitgehende Anhaltspunkte für solche. In der gleichartigen Verschiebung der Retentionsprodukte bei der Nierenstörung, die die Retention in den Geweben begünstigt sowie in der Änderung der Funktion des Gefäßapparates, seiner reizenden Beeinflussung im Beginn, Gesichtsröte der Diabetiker, und in der Erschöpfung der Kapillarfunktion beim Diabetes mit nachfolgender Gangrän sehen wir wohl den Ausdruck der Störung der Korrelation zwischen Wasser und gelösten Substanzen im Blut und im Gewebe.

Während in der Norm die Stoffwanderung aus dem Blute ins Gewebe von dem Grade der Gewebstätigkeit abhängt, wird dieser Zustand durch die Einfuhr einer hypertonischen Lösung ins Blut verändert, und zwar in dem Sinn, daß der Saftstrom gewaltig beeinflußt wird. Es wächst die Spannungsdifferenz zwischen den Kolloiden des Gewebes und der des Blutes und dadurch wird ein vermehrter Übertritt der gelösten Stoffe in die Gewebe bewirkt. Im folgenden wollen wir einige Gedankengänge Hülses für unsere Zwecke umändern, da sie uns besonders günstig die Verhältnisse darzustellen scheinen. Infolge des Umstandes, daß die Gewebskolloide sowohl der Menge nach

als auch infolge ihres Gel-Zustandes über die Kolloide des Blutes als verdünnte Hydrosole das Übergewicht haben, kommt es zu einem starken Hervortreten der Adsorptionserscheinungen im Gewebe in größerem Maße und auch in konzentrierterer Form. Es wird sich auch, wie Hülse ausführt, eine verschiedene Verteilung der gelösten Moleküle in den verschiedenen Kolloiden des Körpers einstellen, die sich nach den Einzelaffinitäten der verschiedenen Gewebe, der Konzentration und der Natur des zugeführten Stoffes, richten muß. Es wird sich weiters auch, so wie es Hülse für das Ödem fand, eine sekundäre Wasserverschiebung einstellen, die der Molekülabsorption folgt. Über das Verhältnis des Wassers zu diesem Übertritt von Substanzen ins Gewebe werden wir noch später zu sprechen haben. Es sind damit, wie Hülse hervorhebt, die physikalisch-chemischen Bedingungen gegeben, die auch entgegen dem Gesetze der Diffusion eine Molekülbewegung vom Orte niederer, d. i. das Blut, zu solchen höherer Konzentration, d. i. das Gewebe, möglich machen, durch die also eine Konzentrationsarbeit verrichtet werden kann. Die Adsorption durch das Gewebe erfolgt außerordentlich schnell; Hülse führt hiefür die Versuche von S. Weber an (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 65, S. 389), wo in ähnlicher Weise wie in den früheren Versuchen mit hypertonischen Lösungen binnen 4 Minuten bei ausgeschalteten Nieren von 2·5 *g* Kochsalz + 1·2 Natriumsulfat bereits 1·2 *g* Kochsalz und 0·5 Natriumsulfat die Blutbahn verlassen haben.

Wenn auch für normale Verhältnisse, d. h. unter den Bedingungen der unveränderten normalen Blutkonzentration, die Kapillarwand, obzwar sie ja von allen Substanzen, die aus dem Blute ins Gewebe treten, passiert werden muß, keine andere als eine passive Rolle spielt, indem sie nach der Affinität des Gewebes ihre Permeabilität einrichtet, so wäre es doch unter diesen veränderten Bedingungen denkbar, daß die passive Rolle der Kapillarwand unter diesen Umständen eine aktive würde. Ich möchte diesbezüglich auf die Verhältnisse beim Aderlaß hinweisen, wo wir für die allerdings entgegengesetzte Funktion, dem Abströmen von Gewebssubstanzen ins Blut, unter gewissen Bedingungen eine veränderte Funktion der Kapillarwand annehmen müssen. Wir wissen ja, daß unter gewissen Umständen, die Abströmung von Gewebsflüssigkeit ins Blut, sowohl im Sinne einer vermehrten Tätigkeit als auch in herabgesetztem

Maße stattfinden kann. Es scheinen mir also doch gewisse Gewebsveränderungen in den Gefäßen oder, was für uns noch wichtiger ist, funktionelle Zustände der Gefäße, wie Gefäßkrämpfe, doch in dem Sinne zu wirken, daß Ausgleichsvorgänge zwischen Blut und Gewebe in hohem Sinne beeinflußt werden. Für die Aufnahme ins Gewebe sowie für die Verteilung der Substanzen im Gewebe ist natürlich die Adsorption der bestimmende Faktor. Den Durchtritt der Substanzen aber durch die Gefäßwand möchte ich hier unter diesen Umständen, der Einfuhr der hypertonischen Lösungen ins Blut, doch auf eine gewisse Mitwirkung, beziehungsweise aktive Tätigkeit der Kapillarwand zurückführen. Ich möchte auch einen gewissen Parallelismus der Gefäßwandstätigkeit bei der vermehrten Durchblutung der Gewebe zu einer vermehrten Abgabe von Stoffen ins Gewebe hier als Hinweis auf diese Wirkung der Kapillarwand heranziehen.

Die Einflußnahme, die gewisse medikamentöse Substanzen, und zwar Chinin und Kalk, auf den Durchtritt der hypertonischen Lösungen auszuüben scheinen, spricht auch einigermaßen für einen bestimmenden Einfluß der Gefäßwand auf diesen Vorgang.

Der einzig bisher bekannte Faktor, der diese Adsorption beeinflussen kann, ist neben dem im vorherigen geschilderten Verhalten der Gefäße noch der Wassergehalt der Gewebe. Von diesem Wassergehalt des Gewebes hängt der mehr oder weniger schnelle Durchtritt und die Adsorption in dem Gewebe ab. In welcher Weise man sich diese Wirkung der Wasserverminderung erklären soll, darüber fehlt uns vorderhand wohl jede Vorstellung.

Für die oben besprochene Verteilung der Substanzen im Gewebe ist die Zusammensetzung der Kapillarwand und der Gewebe nach Proteinkörpern, Lipoiden und Karbohydraten bestimmend. Außer diesem Faktor kommen noch rein physiologische Momente für die Absorption in Frage, die auf dem Wege der Anregung der Gewebstätigkeit und des Blutzustroms durch hormonale und nervöse Einflüsse die Stoffwanderung ins Gewebe beeinflussen können.

Außer diesen physiologischen Faktoren, die auf dem Wege des vermehrten Blutgehaltes und der vermehrten Funktion wirken, können natürlich auch noch pathologische Momente. die eine vermehrte Tätigkeit gewisser Gewebe bewirken und

weiters die Blutverteilung und die Adsorption im Gewebe verändernd bestimmen, einwirken.

Wir haben im vorstehenden die einzelnen Faktoren besprochen, aus denen sich die Wirkung der hypertonischen Lösungen zusammensetzt. Ich möchte nun genauer auf die Einwirkung dieser veränderten Faktoren auf den Körper und seine Gewebe eingehen. In erster Linie haben wir den Einfluß auf die Zirkulation und auf die Lymphbewegung als Folgezustand der Injektion hervorgehoben. Es wird sich daraus die Möglichkeit ergeben, Gewebsprozesse ohne schwerere organische Veränderungen des Gewebes zu beeinflussen. Dabei wird ein gewisses Hervortreten von Affinitäten verschiedener Lösungen für die einzelnen Gewebe eine prädominierende Wirkung auf die Adsorption in einzelnen Geweben hervorrufen.

In zweiter Linie haben wir in der Änderung des Wassergehaltes der Gewebe einen Faktor gesehen, der verschiedene Gewebe in ungleichem Maße beeinflussen wird. Diese Veränderung des Wassergehaltes wird sich einerseits in gewissen Erregbarkeitsänderungen der Nervensubstanz, und in einer Veränderung der Sekretion des Drüsengewebes geltend machen.

In dritter Linie ist die Einflußnahme auf den Salzgehalt, beziehungsweise, allgemein gesagt, auf den Gehalt an Kristalloiden im Gewebe ein Faktor, der sich für die Tätigkeit des Gewebes stark fühlbar machen wird. Die Wirkung auf den Stickstoffumsatz im Gewebe ist durch diesen Faktor in starkem Maße gegeben. Wieweit dieser Einfluß geht, sowie die hiezu notwendige Auswahl des am stärksten wirksamen Agens, die Art der hypertonischen Lösung, steht allerdings noch nicht genügend fest.

In vierter Linie werden wir durch die Verschiebung des hypertonischen Agens ins Gewebe, wobei Substanzen, auch medikamentöse Substanzen, die im Blute vorhanden sind, in stärkerem Maße in das Gewebe eindringen, das Gewebe beeinflussen können. Wir müssen uns allerdings klar werden, daß es vorwiegend das Gewebe um die Blutgefäße, also wenig differenziertes Gewebe ist, in das dieses vermehrte Eintreten stattfindet. Für die hochdifferenzierten Gewebe wird wohl ein Eindringen von Substanzen viel mehr von dem Faktor einer chemischen Affinität des Gewebes zu der eindringenden Substanz beherrscht. Es dürfte aber auch das Eindringen in dieses

Gewebe um die Blutgefäße für viele Fälle genügen, nachdem sich ja gerade hier eine große Reihe von krankmachenden Prozessen abspielen.

Neben allen diesen Wirkungen kommen noch vorübergehende Zustände im Blute in Betracht, die Änderungen der Alkaleszenz desselben hervorrufen. Gerade für diese wird eine Veränderung der Permeabilität der Gewebe in größerem Ausmaße erwartet werden können. Endlich können Verschiebungen im Ionengleichgewicht des Blutes auf das Blut und das Gewebe einwirken. Der letzte Faktor, der hier eine Rolle spielen kann, ist der des Auftretens von Gewebsprodukten im Blute, die eine Änderung pharmakologischer Wirkungen hervorrufen können.

Im Gewebe selbst ist eine Wirkung von den letzten Prozessen gegenwärtig noch nicht übersehbar. In Bezug auf den Ionengehalt sind die Gewebe äußerst empfindlich und es wird dementsprechend der Kationengehalt in hohem Maße konstant erhalten, insbesondere im hochdifferenzierten Gewebe. Schwankungen im Anionengehalt werden vorkommen, inwieweit diese eine Bedeutung haben, läßt sich vorderhand nicht sagen. Man könnte daran denken, daß gerade hier die intravenöse Einverleibung der Substanzen keinen so großen Vorteil gegenüber der inneren Verabreichung haben wird, da es sich ja in der Mehrzahl um langsam auftretende Wirkungen handelt.

Wir haben in dem vorstehenden eine Reihe von Faktoren, die durch die hypertonischen Lösungen beeinflußt werden, in ihrem Einflusse auf das Gewebe betrachtet. Aus der Mannigfaltigkeit der Erscheinungen wird es wohl dem Leser klar werden, daß diese ganze Osmotherapie eines systematischen Ausbaus in hohem Grade zugänglich ist, wobei insbesondere das Auffinden besonderer Affinitäten der verschiedenen Stoffe für Kolloide der einzelnen Körpergewebe und damit eine Einwirkung auf bestimmte Gewebe den Ausschlag geben dürfte. Es erscheinen mir damit die Grundlagen für eine zielbewußte und damit effektvolle Therapie gegeben.

Während der Drucklegung dieses Buches erschien im Wiener Archiv 1922, Aprilheft, eine ausführliche Arbeit von Elias über die vermindernde Wirkung hypertonischer Phosphatlösungen auf den Blutzuckergehalt und die Zuckerausscheidung im Harne bei Diabetikern. Wenn auch die Wirkung der hypertonischen Phosphatlösungen nach Elias auf einer Wirkung des Phosphor-

angewiesen, die Injektion ohne Assistenz vorzunehmen, kann man die Stauung entweder dem Patienten selbst überlassen, was besonders dann, wenn günstige Venenverhältnisse vorliegen, der Patient nicht ängstlich ist und mit dem Vorgange durch öfteres Injizieren schon vertraut ist, leicht gelingt; oder man nehme, wenn dies infolge Nervosität des Patienten oder seiner Empfindlichkeit gegen Gerüche von Desinfizienzien u. dgl., die unangenehme Zwischenfälle gewärtigen läßt, nicht ratsam scheint, eine Binde, deren wenige, fest um den Oberarm gelegte Touren durch eine Masche leicht zu entfernen sind, oder einen mittelstarken Gummischlauch, der nur etwas überdehnt angelegt, mittels eines gutsitzenden Peans oder einer Schraubklemme fixiert wird und vor Beginn der Injektion ebenfalls ohne Schwierigkeiten entfernt werden kann.

Bei oberflächlich gelegener oder gut ausgebildeter Kubitalvene gelingt die Einstellung ohne weiteres; bei tiefgelegener, d. h. durch reichlichen Panniculus adiposus überdeckter, sowie bei schlechter Ausbildung erfordert ihre Aufsuchung einige Übung. Manchmal ist Massage oder ein länger einwirkendes Heißluftbad der Extremität angebracht, um die Vene hervortreten zu lassen, in manchen Fällen wird sie durch Auftropfen von etwas Äther bei abgebundenem Arm rigider und somit dem Tastgefühle leichter zugänglich. Immer wird dem tastenden Finger die bei kleiner stoßweiser Palpation auftretende Differenz in der Elastizität der getasteten Stellen die richtige Stelle bezeichnen. Die Stauung lege man bei herabhängendem Arme an, und streife, falls nötig, leicht gegen den Venenstrom, worauf die Binde möglichst hoch angelegt wird. Es ist darauf zu achten, daß die Fortsetzung der zur Injektion gewählten Vene nicht in den von den zusammenlaufenden Bindenenden gebildeten Winkel zu liegen kommt.

Nach fixierter Stauung überzeugt man sich, daß der Radialispuls noch tastbar ist; zu starkes Stauen hemmt den arteriellen Zufluß, verursacht Schmerzen und macht den Venenstamm infolge der kapillaren Hyperämie schwerer sichtbar. Auch begünstigt es sehr die Bildung von Hämatomen.

Besonders aber hüte man sich vor zu langem Stauen, da durch verschiedene, hier nicht näher zu erörternde Umstände eine Umschaltung der Strömungsverhältnisse im Sinne einer Stromverlangsamung im oberflächlichen Venengebiete eintritt,

B. Spezieller praktischer Teil.

8. Einleitung.

Der spezielle praktische Teil dieses Buches wird selbstverständlich kürzer sein müssen und auch weniger Tatsachen enthalten als der theoretische Teil.

Ich glaube, daß an die Spitze ein Aufsatz eines über reichste Erfahrung verfügenden Autors über die Technik der intravenösen Therapie gehört; daher hat der Assistent der inneren Abteilung des Spitales, Dr. Friedrich Eckhart, dessen besondere Geschicklichkeit und Gewissenhaftigkeit ich immer wieder erprobte, über meine Bitte sich dieser Mühe unterzogen.

Die endovenöse Verwendung der hypertonischen Lösungen wird sich natürlich nur gegen gewisse Symptome der Krankheiten richten, wird also eine symptomatische sein. Je weniger Gewebsveränderungen vorliegen, je mehr funktionelle Zustände den Krankheitszustand bedingen, desto eher werden wir einen therapeutischen Erfolg erwarten können. Die von uns bereits bezüglich ihrer Unschädlichkeit erprobten Lösungen sind:

Natriumchlorid, 10%ige Lösung, 10—20 cm^3;

Traubenzucker, 50%ige Lösung, 20 cm^3, doch können bis 100 cm^3 gegeben werden;

Rohrzucker, 50%ige Lösung, 20 cm^3;

Natriumsulfat, 10%ige und 20%ige Lösung, 20 cm^3;

Urea pura, 10—20%ige Lösung, 20 cm^3;

Kalziumchlorid, 10%ige Lösung, 10—20 cm^3, langsam zu injizieren, statt des teueren Afenil.

Ich möchte besonders bemerken, daß mir die Notwendigkeit, über diese Dosen hinauszugehen, nicht gegeben erscheint.

Die von mir als Kontraindikation der intravenösen Verabreichung hypertonischer Lösungen bezeichneten Zustände von schwerer Gehirnarteriosklerose, sowie schwere Wasserverarmung des Körpers, würde ich nicht mehr in dem Maße festhalten. Insbesondere unter den Bedingungen einer notwendigen Beein-

umfassenden Spitalsbetriebe der Zeitfaktor eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Mindest gewöhne sich auch der, dem komfortable Apparate zur Verfügung stehen, an die landläufigen Injektionsvorrichtungen: eine gewöhnliche Rekordspritze (10 oder 20 cm^3 enthaltend) und eine gerade, gut passende Nadel. Man überzeuge sich von dem guten Sitz des Nadelkonus, da sonst bei der Injektion ein Teil der Injektionsflüssigkeit beim Zapfen herausgepreßt wird, und so verloren geht. Auch kann so bei dem Versuche, Blut zur Kontrolle der Lage der Nadel in die Spritze zu aspirieren, nur Luft aspiriert werden und sich trotz richtiger Lage kein Blut zeigen.

Die Stärke der Nadel wähle man entsprechend der zur Verfügung stehenden Vene, jedenfalls aber nicht zu dünn in Bezug auf den Querschnitt der Spritze, da sonst der injizierende Daumen eine ganz beträchtliche Kraft aufwenden muß, um eine voluminöse Injektion stetig zu Ende zu führen.

Die auch gebräuchlichen steil abgeschrägten „Venennadeln" werden meist vom Patienten unangenehmer empfunden, verhindern jedoch leichter — bei elastischen Venen — ein Durchstoßen der hinteren Wand. Doch ist größere Vorsicht bei vorgeschrittener Phlebosklerose geboten, da die zum brüskeren Durchstoßen der vorderen Wand notwendige Kraft hinreicht, bei engem Lumen auch die hintere zu verletzen. Die spitzen Nadeln haben den Vorteil, daß sie gewissermaßen ein Einschleichen ermöglichen, sowie ein langsames unter stetigem, aber geringem Drucke erfolgendes Durchschneiden der Venenwand; auf diese Weise bemerkt der Injizierende unmittelbar nach dem Passieren der Wand, daß sich die Nadel im Blutstrom befindet, so daß die Gefahr der paravenösen Einverleibung einer im Gewebe nekrotisierend wirkenden Flüssigkeit sehr verringert ist.

Spritze und Nadel sowie Behältnis für die Injektionsflüssigkeit werden durch Auskochen sterilisiert. Soll der Apparat gebrauchsfertig gehalten werden, wird er nachher in 60 gradigen Alkohol (eventuell 5% Formalin, beziehungsweise Formalin-Glyzerin-Alkohol 5 : 10 : 100) eingelegt und vor dem Gebrauche in lauem oder kaltem Wasser gut durchgespritzt.

Bei Reinigung der Injektionsstelle mit verdünntem Alkohol, Ätheralkohol, Benzin, Jodbenzin usw. wolle die Haut nicht zu sehr naß gemacht werden.

Zur Ausführung der Injektion nun fasse man, nachdem der Patient vorbereitet, die Flüssigkeit aspiriert ist und die Luft-

blasen ausgetrieben sind, so daß auch noch ein Reserveraum zum Zurückziehen des Kolbens bleibt, die sterile Spritze mit dem rechten Daumen und Mittelfinger an den Abflachungen des Verschlusses, der vierte Finger fixiert den Kolben durch leichtes seitliches Drücken. Nun wird die Nadel aufmontiert und so gedreht, daß die Abschrägung der Spitze nach oben sieht, d. h. während der Injektion hautwärts. Nochmaliges Austreiben eventueller Luftbläschen bis zum Überfließen durch die Nadel. Jetzt umfaßt die linke Hand die vorbereitete Extremität, die in gestreckter Stellung entweder auf der Unterlage ruht oder auf das Bein des sitzenden Arztes gestützt ist, von unten her, wobei der Daumen und Mittelfinger die Haut über der Vene spannen und dieselbe so fixieren. Die Spritze mit der Nadel liegt in der Richtung des Venenlaufes; ihre Neigung ist durch die Nadelspitze und den unteren Rand des vorderen Metallansatzes bestimmt; bei Benützung des Glasansatzes wird sie unmittelbar oberhalb der Vene parallel zu dieser gehalten.

Die Haut und Venenwand wird nun langsam durchschnitten. Dabei bildet sich eine kleine flache Delle um die Nadel herum, die sich sofort ausgleicht, wenn der glatte Nadel*schaft* in der Wand steckt, d. h. die Nadel*öffnung ganz* im Venenlumen sich befindet. Meint man in der Vene zu sein, was man meist schon dem Gefühle nach feststellen kann, wird nach einer kleinen Hebelung der Spritze, mit der Nadelspitze hinauf, dem Kolben eine minimale Rückbewegung erteilt, so daß Blut in die Spritze, beziehungsweise in den Glasansatz aspiriert wird. Hierauf verläßt die linke Hand ihre Stellung und geht an die Spritze, so daß entweder Daumen und Zeigefinger den Glaszylinder, und der kleine Finger den Konus gegen die Spritze fixiert, oder der Zeigefinger hält den Konus gegen die Spritze, die ihrerseits vom linken Daumen in entgegengesetzter Richtung fixiert wird. Jedenfalls bleibt die rechte Hand frei zum Injizieren. Nachdem die Stauung gelöst ist, preßt der rechte Daumen langsam und gleichmäßig den Kolben nach vorwärts. Ist ein Absetzen nötig, so bleibt er am Kolbenknopf und man achte darauf, daß durch das Nachlassen und Wiederverstärken des Druckes die Stellung der Spritze nicht geändert wird.

Der im vordersten Teile der Spritze befindliche Rest der Injektionsflüssigkeit, dem aspiriertes Blut beigemischt ist, bleibt zurück. Nach erfolgter Injektion wird einen Augenblick gewartet

und die Spritze rasch in der Richtung der Vene zurückgezogen, wobei sie — Zeigefinger am Nadelkonus — von oben her gefaßt wird. Die linke Hand komprimiert mit steriler Gaze die Einstichstelle. Die Hand des Patienten wird nun rasch hochgehoben und durch Muskelspiel der Finger eine Massage auf die verletzte Vene ausgeübt. Ein Verband ist meist nicht nötig, nur bei höherem Blutdrucke, oder wenn sich ein Hämatom gebildet hat, wird ein leichter Kompressionsverband appliziert. Betupfen der Stichstelle mit Jodtinktur genügt sonst. Die Spritze wird nun sofort in kaltem Wasser durchgespült und entweder getrocknet aufbewahrt oder nach neuerlichem Kochen in Desinfektionsflüssigkeit eingelegt.

Unbeweglich gewordene Spritzen, beziehungsweise undurchgängige Nadeln, lege man einige Zeit in konzentrierte Natronlauge (Kalilauge).

Nach intravenösen Injektionen treten manchmal Hämatome auf, die — abgesehen von kosmetischen Momenten — lange Zeit das Aufsuchen von Venen der betroffenen Gegend erschweren können. Sie lassen sich vermeiden durch mäßiges Stauen, sofortiges Komprimieren nach der Injektion und einen durch mehrere Stunden zu tragenden Kompressionsverband.

Entzündliche Infiltrate und Gangrän sind meist Artefakte. Selbst wenn das Einbringen der Nadel in die Vene gelungen ist, mache man die weitere Injektion unter fortwährender Kontrolle des Auges; beim Auftreten der geringsten Quaddel, das der Patient bei subkutan nicht injektablen Flüssigkeiten gewöhnlich sofort mit einer Schmerzäußerung quittiert, unterbreche man entweder, oder korrigiere die Lage der Nadel, indem man sie unter Aspirieren von Blut vorsichtig nach vorwärts schiebt.

Um zu vermeiden, daß beim Herausziehen der Nadel einige Tropfen ins Gewebe kommen, empfiehlt es sich, besonders bei Flüssigkeiten, deren nekrotisierende Wirkung bekannt ist, vor dem Herausziehen, nachdem man ein wenig gewartet hat, etwas Blut zu aspirieren uud dann rasch die Nadel zu entfernen. Besonderes Augenmerk ist auf Patienten mit hämorrhagischer Diathese zu richten, bei denen trotz technisch gelungener Injektion nach einiger Zeit längs des injizierten Gefäßes entzündliche Infiltrate mit darauffolgendem Gangrän des Unterhautgewebes und der Haut gesehen wurden.

Lokalen Phlebitiden kommt praktisch keine Bedeutung zu; sie weichen kurzer antiphlogistischer Behandlung. Eine solche wird

prophylaktisch stets dann am Platze sein, wenn die benützte Vene die einzige brauchbare ist, und eine Organisation derselben die weitere Behandlung unmöglich machen würde. Erlaubt es die oberflächlich liegende größere Venenstrecke, wird in diesem Falle die nächste Injektion oberhalb der unwegsamen Stelle gemacht.

Für Infiltrate, die manchmal trotz aller Vorsicht und technisch richtigen Durchführung der Injektion auftreten, ist wohl eine kleine abzweigende Muskelvene verantwortlich zu machen, auf deren Lumen und Wanddicke beim Tempo der Injektion keine Rücksicht genommen wurde und die daher geplatzt ist.

10. Verstärkung der Resorptionswirkungen bei der endovenösen Verabreichung hypertonischer Lösungen.

Wir haben die Resorptionswirkungen hypertonischer Lösungen auf einen aktiven Vorgang, auf einen wirklichen Gewebsstrom, der vom Gewebe ins Blut erfolgt, zurückgeführt. Wir müssen auch diesbezüglich annehmen, daß die Wirkungen verschieden sind, je nach den Substanzen, infolge Absorption der verschiedenen Substanzen seitens gewisser Gewebe und damit der regionär verschieden hervortretenden Strömungsintensität; so haben wir schon zu wiederholten Malen die besondere Affinität der Lunge für Zucker hervorgehoben und daraus die starke Wirkung der Zuckerinjektion im Lungengewebe gegenüber dem Fehlen dieser Wirkung bei der hypertonischen Kochsalzlösung betont. Es wird sich nun darum handeln, ob wir diese resorptiven Wirkungen verstärken können, insbesondere für die Wirkung auf lokale Prozesse. Es ist klar, daß 1. der Grad des Wassergehaltes an und für sich, 2. der Blutgehalt der Organe eine Rolle spielt. Der hohe Wasser- und Blutgehalt ist durch die akuten krankhaften Prozesse an und für sich bedingt, es fragt sich nur, ob es gelingt, durch gewisse Maßnahmen, insbesondere bei chronischen Affektionen, diese Momente in dem Maße zu beeinflussen, daß eine verstärkte Resorptionswirkung zustandekommt. Es haben sich uns nun eine Reihe von Maßnahmen als nützlich erwiesen, die wir in der Folge besprechen wollen. In erster Linie haben wir durch Erzeugung von Fiebersteigerungen eine vermehrte resorptive Wirkung von nachfolgenden hypertonischen Lösungen, insbesondere von Zuckerlösungen, gesehen. Die fiebersteigernden Mittel waren verschie-

dene. So haben wir von abgetöteten Typhuskulturen, von Milch und Milchpräparaten sowie auch von Nuklein mit seinen Fiebersteigerungen eine Verstärkung der Wirkung gesehen. Es liegt nahe, hier an eine gewisse Wasserretention im Fieber als förderndes Mittel für den Wirkungsgrad der Resorptionsförderung zu denken, in zweiter Linie dürfte aber auch eine gewisse Herdreaktion, die in den entzündlichen Geweben auftritt, die Wirkung durch Hyperämie der kranken Gewebe begünstigen. Wir haben es gewöhnlich in der Weise gemacht, daß wir im Abklingen der Fiebersteigerung Zucker injiziert haben, und sehen dann auch bei Prozessen, die nicht die Lunge betrafen, ein schnelleres Rückgehen der entzündlichen Veränderungen bei einzelnen Fällen von abgeklungener Enzephalitis.

In gleicher Weise haben wir lokale Hyperämien verwendet, um die Wirkung der Resorptionsförderung zu verstärken; so haben wir bei Augenerkrankungen auf Vorschlag Laubers die Hyperämisierung durch Dionin, sowie durch Hitzeapplikation und die subkonjunktivalen Kochsalzinjektionen verwendet und glauben damit eine Verstärkung des Resorptionsvorganges hervorgerufen zu haben.

In dritter Linie haben wir es versucht, auf mechanische Weise die resorptive Wirkung zu beeinflussen. Von dem Gesichtskreise ausgehend, daß die innerhalb Minuten erfolgende erste Wasserabströmung aus den Geweben durch mechanische Ausschaltung der Extremitäten und deren Muskulatur in den freigebliebenen Partien verstärkt werden könnte, haben wir die nicht zur Injektion verwendeten Extremitäten zur Zeit der Injektion 20 Minuten lang durch Abbinden aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Es liegt außerdem noch nahe, anzunehmen, daß auch die vermehrte umschriebene Verteilung des hypertonischen Agens eine verstärkte Wirkung der sekundären Gewebsströmung in den mit dem Agens versorgten Gebieten hervorrufen wird.

Diese Steigerung der Resorption hat sich sowohl bei Augenkrankheiten, bei denen vor allem die exsudativen Formen beeinflußt zu werden scheinen, günstig erwiesen. Bezüglich der Einwirkungen auf Nasenerkrankungen und Erkrankungen der Nebenhöhlen der Nase möchte ich auf die Mitteilungen von Zemann, die wir an anderer Stelle zitiert haben, verweisen, sowie auf eine Arbeit aus der Klinik Hayek von Wiethe

(Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngol., Nr. 55, Heft 12), der bei akuten Fällen eine Beschleunigung der Heilung und auch bei chronischen Nebenhöhleneiterungen Verminderungen der Sekretion und Linderung der Kopfschmerzen wenigstens vorübergehend durch hypertonische Traubenzuckerinjektion beschreibt. Bezüglich der Ohrerkrankungen scheinen die Verhältnisse allerdings weniger günstig zu sein, doch habe ich bei Vestibularerkrankungen mit quälendem Gefühl des Schwindels einen auffallend raschen Rückgang solcher subjektiven Symptome und der gesteigerten kalorischen Vestibularreaktion nach Injektion von Zuckerlösungen gesehen.

Für diese Zwecke wird neben der 50% Traubenzuckerlösung auch noch die Kochsalzlösung, 10% bis 30 cm^3, sowie die Glaubersalzlösung, 20% bis 20 cm^3, verwendet werden können. Bei der Kochsalzlösung werden aber nach ihrer Verabreichung die quälenden Durstempfindungen der Patienten die Verwendung erschweren. Die gelegentlich auftretenden Temperatursteigerungen nach Zuckerinjektion können durch Zufügung von Kalklösungen in Form einer Ringerlösung mit Zucker vermieden werden.

11. Einwirkung endovenöser hypertonischer Lösungen auf den Zirkulationsapparat.

Bezüglich der Einwirkungen hypertonischer Lösungen auf den Zirkulationstrakt finden wir schon in der Arbeit von Brasol hervorgehoben, daß der arterielle Druck dadurch nicht beeinflußt wird, daß hingegen auf die Kapillaren durch Zucker ein erweiternder Einfluß ausgeübt wird. In der weiteren Folge hat Albertoni (Compte rendu Acad. de Bologna 1888, p. 116, zitiert nach Hedon) gezeigt, daß die intravenöse Injektion der verschiedenen Zuckerarten Glykose, Sacharose, Maltose usw. eine leichte Erhöhung des Blutdrucks (15—20 *mm* Quecksilber) mit Pulsbeschleunigung und einer Verstärkung der Systolengröße und noch mehr eine Volumszunahme der Organe (Niere und Extremitäten) und eine Beschleunigung der Zirkulation, gemessen durch die Vermehrung des venösen Ausflusses, zur Folge hat. Vagusdurchschneidung und Durchschneidung des Bulbus der Medulla oblongata beeinflußt diese Phänomene nicht. Die Vermehrung des Druckes resultiert nach ihm aus der Systolenverstärkung und die Vermehrung des Volumens der Organe rührt

... und kein Ch...
... Tier...
... und Arr...
... effets
... haben
... die Analyse
... in
... direkten Sy...
...ifikatio...
... dem systolis...
... über der Mu...
... Zum Unters...
... femoralis und in
... bis zum Vierfac...
und eine noch höhere
...stimmung der Org...
die Extremitäten, so...
bedeutend zunahmen
zeigten. Was den R...
so war er immer
schwindigkeit, ge...
eine Beschleunig...
wertes. Durchsch...
auch totale Zer...
bestehen. Hier
in „Virchow...
Niere nach ...

g nach Zuckerlösungen eine Erhöhung des Kapillar-
d der Strömungsgeschwindigkeit. Auf diese Erschei-
höhten Kapillardruckes führt er auch die Behinde-
nsekretion zurück, auf die wir in einem späteren
zurückkommen werden.

also annehmen, daß für alle hypertonischen
einer Plethora des Blutes führen, im Tier-
die obenbeschriebene Förderung der Zir-
Grad der Erscheinung dürfte aber bei den
sein. Es fragt sich nun, können wir
erhältnisse am Menschen, für die Be-
bei den endovenösen Einverleibungen
ungen. wie wir sie zu therapeutischen Zwecken
enfalls annehmen? Diesbezüglich wären natürlich
Versuche notwendig, insbesondere Bestimmungen des Kapillardruckes unter diesen Verhältnissen. Ich möchte aber glauben, daß die Tatsache der Blutverdünnung und Blutvermehrung sowie der vermehrten Lymphströmung auch für die therapeutischen Maßnahmen mit hypertonischen Lösungen beim Menschen in dem Grade besteht, daß wir auch die Beeinflussung der Zirkulation annehmen können. In zweiter Linie wird es sich darum handeln: betrifft diese Beeinflussung des Kapillardruckes und der Strömungsgeschwindigkeit alle Gewebe im gleichen Maße oder bestehen diesbezüglich gewisse Differenzen? Im Tierexperiment tritt die Beeinflussung der Extremitäten in ihrem Lymphstrom, insbesondere im Gegensatz zur Vermehrung des Lymphstromes in den Bauchorganen dermaßen in den Hintergrund, daß, wie schon vorher erwähnt, von einzelnen Autoren ein Einfluß auf die Extremitätenlymphe bestritten wird. Ich glaube aber, daß angesichts der schweren Präparation der Lymphgefäße an den Extremitäten, doch auf die nachgewiesene Beschleunigung der Blutströmung, wie sie in den vorstehenden Untersuchungen namentlich von Hedon-Arrous gefunden worden ist, mehr Gewicht gelegt werden muß, als auf die durch die erschwerte Ausbeute an Lymphe unsicher gemachten Lymphmessungen. Es werden hier sicher Tierexperimente notwendig sein, die uns über die Wasserverteilung, über das plethysmographische Volumen der Extremitäten bei Zucker- und anderen Injektionen einen Aufschluß geben. Ebenso wird es noch einer Untersuchung unterzogen werden müssen, ob die einfache Erhöhung

der Partiarspannung im Blute, z. B. durch Kalzium oder andere Substanzen, was ich vorderhand nicht erwarte, gleichfalls ähnlich Veränderungen an der Zirkulation hervorruft.

Es scheinen gewisse klinische Anhaltspunkte für eine besondere Beteiligung der Haut und ihrer Gefäße infolge Adsorption des Zuckers bei Zuckerinjektionen zu sprechen. Das ist in erster Linie die bei Diabetikern nachgewiesene vermehrte Füllung der Hautgefäße als Ausdruck der durch Adsorption veränderten osmotischen Verhältnisse an bloßgetragenen Stellen mit besonders dünner Haut. Die dadurch bedingte rosige Gesichtsfarbe der Diabetiker einerseits, in zweiter Linie die merkwürdigen Gangränformen der Diabetiker, namentlich an den unteren Extremitäten, werden auf eine gewisse Reizwirkung und später lähmende Wirkung des Zuckers auf die Kapillaren hindeuten. Wir haben ja auch in den Angaben Kossas Hinweise auf eigentümliche Rohrzuckerwirkungen auf die Kapillaren im Tierexperiment vernommen.

Auf den beiden Faktoren der Erhöhung des Kapillardruckes und Vermehrung der Blutströmungsgeschwindigkeit sowie der erhöhten Lymphbildung beruht nun ein Großteil des Einflusses, den die endovenöse Einfuhr hypertonischer Lösungen auf den Organismus hat. Sie kann einerseits bei leichten Gewebszuständen ohne grobe anatomische Veränderung den lokalen Prozeß im Sinne eines Ausgleichs gewisser Zirkulationsveränderungen beeinflussen, anderseits ist es möglich, daß die Resorption von geringen entzündlichen Prozessen durch den Vorgang begünstigt wird. Wenn wir die Beschreibungen über die Wirkung intravenöser Zuckerinjektionen hypertonischer Lösungen sowohl von Büdingen als auch Nonnenbruch durchlesen, so finden wir immer wieder die Angabe, daß gewisse unklare Krankheitsbilder, so Angina pectoris-ähnliche Zustände, dadurch in günstigem Sinne beeinflußt werden. Auch ich verfüge über Beobachtungen, welche die Wahrscheinlichkeit einer solchen Wirkung in hohem Maße zeigen; so kenne ich einen Fall, bei dem kombinierte Leiden (Asthma und Angina pectoris) in dem Sinne beeinflußt wurden, daß die Angina pectoris-Anfälle verschwanden, hingegen das Asthma unbeeinflußt fortbestand. Die Zuckerinjektion bewirkte in diesem Falle nur eine Verstärkung der Asthmolysinwirkung; die Zuckerlösung allein konnte die anginösen Zustände, nicht aber das Asthma günstig beeinflussen.

12. Diuretische Wirkungen der hypertonischen Lösungen.

Im Tierexperiment treten solche diuretische Wirkungen aller hypertonischen Lösungen konstant auf; wir finden sie in allen Versuchsreihen — und zwar bei mittleren Dosen z. B. 5% NaCl stärker als bei 10% — bei Kaninchen und Hunden verzeichnet. Beim Menschen sind ausgesprochene diuretische Wirkungen der hypertonischen Lösungen von den deutschen Autoren fast immer vermißt worden. Von den französischen Autoren werden gewisse diuretische Wirkungen der hypertonischen Zuckerlösungen immer wieder betont. Der Unterschied ist bedingt durch die Art der Verabreichung der hypertonischen Zuckerlösungen; bei den Verabreichungen niederer 10%iger hypertonischer Traubenzuckerlösungen mit viel Wasser und damit großer Mengen von Flüssigkeit, so 300 *cm*³ 10%iger Lösungen, tritt eine gewisse geringe diuretische Wirkung infolge der Flüssigkeitsvermehrung im Blute ein. Nach meinen Erfahrungen kann aber auch bei dieser Verabreichungsform ein entwässernder Einfluß von Traubenzuckerlösungen auf den Körper des Menschen nicht ausgeübt werden. Wenn wir die Daten, die weiters über den Einfluß anderer hypertonischer Lösungen in der Literatur sich vorfinden, noch einmal überfliegen und auch eigene Beobachtungen hinzufügen, so finden wir eine Vermehrung der Flüssigkeitsmenge im Urin in erster Linie erwähnt bei hypertonischen Salzlösungen. Sie wurde von Schenk (l. c.) erwähnt und betrug an dem Injektionstage nur eine geringe Menge, an den zwei folgenden Tagen eine um ungefähr 500—800 *cm*³ pro Tag gesteigerte Harnausfuhr. Diese vermehrte Diurese entspricht, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, ungefähr der Norm und ist die Folge einer Erhöhung des Salzgehaltes des Blutes, die sich in zirka 50 Stunden sowohl bei interner als bei intravenöser Zufuhr ausgleicht. Für diese Erklärung in Rücksicht auf die Dauer der Diurese sprechen auch die Erfahrungen, die Veil (Biochem. Zeitschr. 91, 1918) bei interner Verabreichung von Kochsalzzulagen machte. In zweiter Linie haben wir nach intravenöser Verabreichung von Kalklösungen (hypertonische Lösungen) bei ödematösen Individuen eine Polyurie beobachtet, wie sie Hülse (Virchows Arch. 225 u. Zentralblatt f. innere Med. 1920) bei innerlicher Verabreichung von Kalk

bei ödematösen Nephritikern beschrieb. Es kommt namentlich zu einer solchen Polyurie bei ödematösen Zuständen bei Herzkrankheiten; bei Nierenkrankheiten haben wir sie in dem Maße, als sie von Hülse beschrieben wird, nicht gesehen. Inzwischen hat Gustav Singer (Sitzungsber. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien, Mai 1921) eine vermehrte Diurese nach kombinierter Kalk- und Digitalisverabreichung beschrieben, die er auf eine Ionenwirkung im Blute und daher vermehrte Digitaliswirkung durch Kalk zurückführt. Des weiteren haben wir mit Harnstofflösungen in einzelnen Fällen diuretische Wirkungen bei Ödematösen auch nach intravenöser Injektion beobachten können. Von den Zuckerarten haben wir weder mit Rohrzucker noch mit Dextrose, wie schon zum Teil gesagt, eine ausgesprochene diuretische Wirkung bei ödematösen Zuständen beobachten können, was ja auch durch die Erfahrungen von Bürger und Hagemann (l. c.) bestätigt wurde.

Für das Zustandekommen einer vermehrten Diurese bei der intravenösen Verabreichung hypertonischer Lösungen wird also maßgebend sein: 1. die Veränderung der osmotischen Konzentration im Blute, 2. die Art der einverleibten hypertonischen Substanz. Bezüglich des zweiten Faktors muß hervorgehoben werden, daß wir sichere Anhaltspunkte für das von Haake und Spiro (Hofmeistersche Beiträge Nr. 2, 1902) aufgestellte Prinzip, das bei isotonischen Lösungen gültig ist, nicht erheben konnten. Salze, welche im Blut, wenn auch in viel kleineren Mengen auftreten, z. B. Natriumphosphat, Traubenzucker, Natriumsulfat, wirken nach Haake und Spiro bei gleicher Konzentration geringer diuretisch als körperfremde, ihnen sonst aber [illegible] Salze, Nitrate und Rohrzucker. Dieses Gesetz gilt, wie gesagt, bei hypertonischen Lösungen nicht, jedenfalls nicht in dem Maße. Wir haben auch keinen Anhaltspunkt, daß Zuckerarten, die dem Körper fremd sind, wie Rohrzucker und auch Milchzucker, beim Menschen bei intravenöser Verabreichung wesentlich stärker diuretisch wirken als Traubenzucker.

Zwecks Klarstellung der Verhältnisse über die diuretische Wirkung verschiedener Salze und Zucker habe ich mit gütiger Unterstützung und Förderung durch das Chemische Institut des Herrn Hofrat Freund und seines Assistenten Dr. Friedmann eine Reihe von Versuchen gemacht, die hier angeführt werden sollen.

1. Versuch.

	Versuch	Harnmenge	spez. Gew.	Chlor %	Chlor abs. Menge	Phosphate %	Phosphate abs. Menge	Ges.-N. %	Ges.-N. abs. Menge	Effekt	Anmerkung
I	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 20 cm^3 50% Sach. amyli.	650 cm^3	1009	0·902	6·0	0·064	0·416	0·24	1·56	Diuret. Effekt $\frac{450}{650} = 0·709$ Chloridabnahme	
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	1100 cm^3	1006	0·6	6·05	0·068	0·748	0·19	2·09		
II	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 10 cm^3 10% Calcium chlorat.	1000 cm^3	1005	0·9	9·0	0·07	0·7	0·46	1·6	Diuret. Effekt neg. Chloridabnahme	
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	900 cm^3	1005	0·47	4·33	0·066	0·59	0·165	1·48		
IIb	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 10 cm^3 10% Calcium chlorat.	660 cm^3	1008	0·32	2·11	0·046	0·3036	0·26	1·72	Diuret. Effekt $\frac{140}{660} = 0·21$ Chlorausschwemmung	NaCl-Gehalt im Blutserum 0·59%
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	800 cm^3	1007	0·66	5·28	0·05	0·4	0·303	2·42		
III	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 20 cm^3 20% Natr. chlorat.	1200 cm^3	1008	1·0	12·0	0·054	0·65	0·25	2·0	Diuret. Effekt neg. Chloridabnahme	
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	1030 cm^3	1010	0·72	7·42	0·052	0·54	0·21	2·2		
IIIb	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 20 cm^3 20% Natr. chlorat.	550 cm^3	1011	0·37	2·03	0·05	0·275	0·22	1·21	Diuret. Effekt $\frac{200}{550} = 0·37$ Chloridzunahme	Diarrhöen in letzter Zeit
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	750 cm^3	1010	0·71	5·33	0·042	0·32	0·2	1·5		
IV	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 10 cm^3 10% Natr. sulfuric.	330 cm^3	1007	0·28	0·924	0·074	0·24	0·12	0·396	Diuret. Effekt $\frac{240}{330} = 0·73$ Chloridzunahme	Abklingende Pleuritis, Gesichtsödeme, Spur Albumen
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	570 cm^3	1007	0·3	1·71	0·082	0·468	0·2	1·14		
IVb	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 10 cm^3 10% Natr. sulfuric.	500 cm^3	1009	0·44	2·22	0·066	0·33	0·32	1·6	Diuret. Effekt $\frac{100}{500} = \frac{1}{5} = 0·2$ Chloridabnahme	NaCl-Gehalt im Blutserum 0·54%
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	600 cm^3	1006	0·28	1·68	0·05	0·30	0·2	1·2		
	1 *l* Tee 8–11 Uhr 6 Uhr früh 20 cm^3 20% Urea pura	170 cm^3	1012	0·41	0·697	0·11	0·187	0·313	0·515	Diuret. Effekt $\frac{370}{170} = 2·2$ Vermehrte Diurese	Diarrhöen bei kachektischer Phthise
	1 *l* Tee 8–11 Uhr	540 cm^3	1012	0·23	1·243	0·061	0·33	0·234	1·26		

2. Versuch.

Prüfung der Veränderung der Ambardschen Konstanten nach Traubenzucker- und Kalkinjektion.

Es handelt sich um einen Prostatiker, der wiederholten Katheterismus gut vertrug. Genau nach der Ambardschen Vorschrift wurde Harn und Blut (50 *cm*³) genommen, das zweite Mal 2 Stunden nach einer Injektion von 20 *cm*³ 50%iger Traubenzuckerlösung, das dritte Mal 2 Stunden nach einer Injektion von 10 *cm*³ 10%iger Kalziumchloridlösung. Die Bestimmung von NaCl und des Rest-N. geschah nach Mor und Folin.

1. Tag:

im Blute Ges. N. 1·1 %	
Rest N. 0·025%	im Harn **30** ***cm*³**
Phosphorwolframsäurefiltrat 0·015%	Harnstoff 0·95%
Chloride **0·52** %	**Chloride 0·8 %**

nach Ambard sollte der Blutgehalt an Chlor **5·65** betragen
K = 0·056.

2. Tag nach Traubenzuckerinjektion von 20 *cm*³ 50% Lösung:

im Blute Ges. N. 1·0 %	
Rest N. 0·024%	im Harn 25 *cm*³
Phosphorwolframsäurefiltrat 0·021%	Harnstoff 1·0 %
Chloride 0·62 %	**Chloride 1·54**%

nach Ambard sollte der Blutgehalt an Chlor **5·66** betragen
K = 0·083.

3. Tag nach Kalkinjektion von 10 *cm*³ 10% Lösung:

im Blute Ges. N. 1·2 %	
Rest N. 0·026%	im Harn 60 *cm*³
Phosphorwolframsäurefiltrat 0·017%	Harnstoff 0·72%
Chloride 0·57 %	Chloride 0·84%

nach Ambard sollte der Blutgehalt an Chlor 5·665 betragen
K = 0·056.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der Körperzustand, der Wassergehalt und Salzgehalt der Gewebe des Körpers das Maßgebende ist für das Auftreten diuretischer Wirkungen, eine Tatsache, die übrigens schon von Haake und Spiro und von Veil gelegentlich erwähnt worden ist. Es besteht eben kein absolutes Wassergleichgewicht im Körper, bei Trockendiät verschiebt sich dasselbe schon so, daß zugeführtes Wasser retiniert wird in Verbindung mit Salzen (Hülse, Veil). Die große Bedeutung des Wassergleichgewichtes, insbesondere bei Störungen desselben,

bei Ödemen, erhellt aus dem von Hülse erwähnten Befunde, daß selbst die stärksten Diuretika bei kachektischen Ödemen ohne Effekt bleiben, nämlich, wenn die Herzleistung und damit die Nierendurchblutung nicht gehoben wird, wie mir scheint. In zweiter Linie möchte ich betonen, daß mir aus den Untersuchungen hervorzugehen scheint, daß die von Ambard aufgestellten mathematischen Beziehungen zwischen Blutgehalt an Salzen und Harnstoff und dem Kochsalz- und Harnstoffgehalt des Urins, wie es übrigens schon Veil hervorgehoben hat, bei intravenöser Einfuhr hypertonischer Agenzien nicht in dem behaupteten Ausmaße zu Recht bestehen. Auf kleinere Details der Versuche werde ich in den weiteren Ausführungen noch zurückkommen.

Nach Ellingers (Klinische Wochschr. 1, 1922, Nr. 6) Auseinandersetzungen ist die Salzdiurese die Folge von zwei Zuständen, und zwar einer Verdünnungsdiurese (Cushny), die infolge des Einstromes kolloidfreier oder kolloidarmer Lösung aus dem Gewebe ins Blut entsteht und zweitens aus dem folgenden Momente zusammengesetzt. Da das Ultrafiltrat im Glomerulus reicher an gelösten Stoffen ist, kommt es zu einer Tubulusdiurese (Cushny), die identisch mit der Meyerschen Tubulusdiarrhöe ist. Die wesentlich stärkere diuretische Wirkung einer hypertonischen Glaubersalzlösung oder Traubenzuckerdiurese gegenüber einer Kochsalzlösung von gleichem osmotischen Drucke soll dadurch bedingt sein.

Ein weiteres Moment, das zur Deutung der Wirkung der Salze und namentlich verschiedenen Salzlösungen von untereinander gleichem osmotischen Druck angeführt worden ist, erscheint nach Ellinger der Sicherstellung zu bedürfen. H. H. Meyer zieht dafür die Entquellung des Blutplasmas durch Salze in Betracht. Ellinger verlangt nun diesbezüglich den Nachweis der Entquellung durch den Nachweis einer Viskositätsverminderung im Blute, und hebt hervor, daß infolge ungleichen Einwirkens von Salzlösungen auf verschiedene Kolloide diese Ursache der Salzwirkung nicht genügend klargestellt erscheint. Ellinger glaubt daher, daß zum Verständnis der Salzdiurese die oben angeführten beiden Symptome der Verdünnungs- und Tubulusdiurese genügen.

Wir haben in früheren Abschnitten darauf hingewiesen, daß neben den osmotischen Folgeerscheinungen im Blute der

2. Versuch.

Prüfung der Veränderung der Ambardschen K... Traubenzucker- und Kalkinjekti...

Es handelt sich um einen Prostatiker, der wied... mus gut vertrug. Genau nach der Ambardschen V... und Blut (50 cm^3) genommen, das zweite Mal 2 S... jektion von 20 cm^3 50%iger Traubenzuckerlösung, ... nach einer Injektion von 10 cm^3 10%iger Kalzi... stimmung von NaCl und des Rest-N. geschah...

1. Tag:

im Blute Ges. N. 1·1 %
Rest N. 0·025%
Phosphor-
wolframsäurefiltrat 0·015%
Chloride 0·52 %

nach Ambard sollte der Blutg...
K = 0...

2. Tag nach Traubenzuckerin...

im Blute Ges. N. 1·0
Rest N. 0·02...
Phosphor-
wolframsäurefiltrat 0...
Chloride 0...

nach Ambard sollte ...

3. Tag nach Kal...

im Blute Ges. N. ...
Rest N. ...
Phosphor-
wolframsäurefiltrat 0·0...
Chloride 0·5...

nach Ambard sollte der ...
K ...

Aus diesen Versuchen geht ... der Wassergehalt und Salzgeh... Maßgebende ist für das Auftret... Tatsache die übrigens schon von H... gelegentlich erwähnt worden ist. ... Wassergleichgewicht im Körper, be... dasselbe schon so, daß zugeführtes ... Verbindung mit Salzen (Hülse, Veil). Wassergleichgewichtes, insbesondere ...

bemerkbar. Der verschiedene Effekt des gleichen Vorganges der Kochsalzvermehrung in dem Nierengewebe bei der Purinkörperdiurese als auch bei der Salzwirkung im Gewebe macht es nicht leicht, an die große Bedeutung dieses Faktors bei der Purinkörperdiurese wenigstens in dem Maße, wie es Veil und Spiro annehmen, zu glauben. Es ist eigentlich erstaunlich, daß wir unter diesen beiden günstigen Faktoren einer hydrämischen Plethora und einem vermehrten Salzgehalt in der Niere beim Menschen keine ausgesprochene Diurese auftreten sehen. Jedenfalls ist die Diurese, die wir beim Menschen nach Salzlösungen im Blute auftreten sehen, eine geringe und es wäre daran zu denken, daß es sich hier vielleicht doch um etwas handelt, was wir an anderer Stelle bei anderen Drüsen bei einer Erhöhung der Konzentration im Blute in großem Maße fast konstant finden: um eine Herabsetzung der Sekretion. Ich möchte diesbezüglich hervorheben, daß für Substanzen wie Kalk — bei kleineren Dosen, wie Hülse sie gibt, wo die osmotische Folgeerscheinung im Blute, die Blutverdünnung, ausfällt, gerade unter den Umständen also, wo die Hydrämie und Plethora fehlen —, nach Versuchen von Eisner (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 112, 1913) eine deutliche Verschlechterung gewisser Funktionen der Menschenniere bei klinischer Prüfung der Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

So gering die Wirkung der hypertonischen Lösungen auf die Diurese ist, so groß erscheint der Faktor, der durch sie ausgelösten intermediären Verschiebungen des Wasser- und Salzgehaltes im Körper, und zwar sowohl im menschlichen als auch im tierischen Körper. Und diesbezüglich scheint insbesondere der von H. H. Meyer angegebene Faktor der Entquellung der Kolloide sowohl im Blut als auch im Gewebe eine große Rolle zu spielen.

Eigene Beobachtungen gelegentlich der Prüfung an Nierengesunden und Nierenkranken haben mir folgende Tatsachen ergeben. Bei kochsalzreichem Körperzustand nimmt bei interner Kochsalzzufuhr die extrarenale Wasserausscheidung ab, dasselbe dürfte bei intravenöser Kochsalzzufuhr auch der Fall sein. Bei Purinkörperdiurese nimmt sie nach Veil zu. Bei kochsalzarmer Ernährung führt interne Kochsalzzufuhr zu einer Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung in der Mehrzahl der Fälle. Dasselbe tritt ein, wenn wir, wie insbesondere Veil auseinander-

setzt, durch erhöhte Wasserzufuhr normale Kochsalzzufuhr zu einer verminderten machen. Bei gesteigerter Wasserzufuhr findet also, wenn nicht der Kochsalzgehalt im Körper ein zu hoher ist, auch eine Steigerung der extrarenalen Wasserabgabe statt. Das gilt nur für einmalige und kurzdauernde Vorgänge; bei längerdauernder Wasserzufuhr ist nach Veil eine Verminderung des extrarenalen Faktors der Wasserausscheidung zu gewärtigen. Es wird sich daraus ergeben, daß, wie aus klinischen Erfahrungen bei Nierenödemen von Hülse (l. c.), Pässler u. a. hervorgeht — auch eigene Beobachtungen sprechen in diesem Sinne —, eine Entwässerung des Körpers bei niederer Kochsalzzufuhr auch ohne ausgesprochene starke diuretische Wirkung auftritt. Auf dieser Eigenschaft der Entlastung des Körpers durch die extrarenale Wasserabgabe, insbesondere bei nicht zu hohem Salzgehalt des Körpers, beruht es, daß auch eine Reihe von Faktoren, die an und für sich nicht diuretisch wirken, so der Aderlaß, die Bettruhe, wo der Faktor der Zirkulationserleichterung nicht allein genügt, diuretisch, d. h. eigentlich wasserentziehend auf den Körper einwirken können. Eine ausgesprochene rasche Wasserentlastung des Körpers, wie sie durch Diuretika der Purinkörpergruppe auftritt, werden wir zwar nicht erzielen können, wir werden aber doch eine Entwässerung insbesondere bei salzarmer Diät und Verminderung der Wasserzufuhr in geringem Maße hervorrufen können. Die verminderte Salzzufuhr möchte ich hier insbesondere in Rücksicht auf Hülses Ausführungen über die Bedeutung der größeren Salzmenge für alle Formen der Ödeme vorschlagen.

Die beiden Faktoren: der Gehalt des Gewebes an Wasser und auch an Salzen oder salzartig wirkenden Körpern in ihren Einflüssen auf die Nierenausscheidung tritt uns insbesondere bei der Salzdiurese entgegen. Ich möchte diesbezüglich aufmerksam machen, daß schon 1914 Oswald Schwarz (Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914, 16. Bd.) im Tierexperiment nachgewiesen hat, daß die Menge des im Urin ausgeschiedenen Zuckers bei intravenöser Zufuhr nicht von der Zuckerkonzentration im Blute, sondern von der ganzen Menge des ins Gewebe übergetretenen Zuckers abhängig ist. In einer späteren Arbeit in derselben Zeitschrift (Bd. 17) hebt O. Schwarz hervor, daß, wie für den Harnstoff — nach Monakows Versuchen (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115) —, das gleiche auch für den Stickstoff gilt,

indem die Ausscheidung vom Sättigungsgrad des Gewebes und nicht durch den Gehalt des Blutes diktiert wird; ebenso verhalten sich die Chloride. Es handelt sich also um ein ziemlich allgemein gültiges Gesetz, daß die Ausscheidung einer Substanz nicht bloß von ihrem Blutgehalte, sondern auch vom Gehalte im Gewebe abhängt. Auf diese Weise können wir die spätere Glykosurie bei normalem Blutzuckergehalt sowie die ohne Steigerung des Blutgehaltes auftretende Ausscheidung von intravenös injizierten Salzen erklären.

Ich möchte also als einigermaßen diuretische Mittel Kalziumlösungen, und zwar 10%ige, 10—20 *cm*³ langsam innerhalb 2—3 Minuten intravenös injiziert, und 20 *cm*³ 20%iger Harnstofflösung als von einigem entwässernden Werte bei kochsalzarmer Diät bei vorhandenen Ödemen immerhin empfehlen. Diuresen, so wie bei Purinkörpern, werden nicht erzielt werden, doch kann in vielen Fällen bei niederer Kochsalzzufuhr neben einer geringen Diurese eine Entlastung des Körpers durch vermehrte extrarenale Wasserausscheidung eine Verminderung von Ödemen hervorrufen.

13. Einfluß hypertonischer Lösungen auf Sekretionsvorgänge.

Wir haben in vorstehenden Kapiteln die Beeinflussung von Sekretionsvorgängen durch hypertonische Lösungen zum Teil aus eigenen Befunden erschlossen; des weiteren haben wir gezeigt, daß in der Literatur eine Reihe von Befunden vorliegen, in denen mit Hilfe des Tierexperimentes ein Einfluß der Vermehrung der Konzentration im Blute auf Sekretionsprozesse nachgewiesen wurde. Ich möchte diese hier nochmals zusammenfassen, es sind die Angaben von Weyert, welcher den Einfluß von Zucker auf die Speichelsekretion, sowie von Novi, der den Einfluß von Kochsalz auf die Speichelsekretion bewies, weiters sind in den Arbeiten von Japelli ausführliche und genaue Befunde wiedergegeben, die die Beeinflussung des Sekretionsprozesses in der Speicheldrüse durch Kochsalzlösungen beweisen. Wir haben dann gesehen, daß amerikanische Autoren die Sekretion in den Plexus chorioidei im Tierversuch durch hypertonische Salz- und Zuckerlösungen gehemmt haben. Von dieser Seite wurde auch nachgewiesen, daß auch Zufuhr vom Duodenum und vom Rektum eine ähnliche herabsetzende Wirkung auf Sekretionsvorgänge

... von Lo Monaco und
... aten: die in gleichem
... erung oder Vermehrung
... ration der subkutan ver-

... Beobachtung von Cohnstein
... aus dem Jahre 1895, S. 38)
... daß die Gallensekretion im
... hypertonischer Lösungen ge-
... hoben, daß Cohnstein nach-
... bildet wurde, aber sein Abfluß,
... verhindert wird. Cohnstein
... so daß er zu dem Schlusse
... muß. Cohnstein erklärt mit
... Abströmung der Galle durch die
... infolge Erweiterung der Blutgefäße.
... auf diese Vorgänge eine Reihe von
... hypertonischer Lösungen gemacht, die
... dieselben auf den Magensaft erstreckten.
... hältnismäßig leichter sein, sowohl die
... als auch die spezifische Sekretion von
... ihrer Beeinflussung durch die hyper-
... studieren. Aus den Versuchen ergibt sich,
... gewisse hypertonische Lösungen, und zwar
... von Natriumsulfat, Harnstoff und endlich
... Kochsalz eine starke Einwirkung auf die
... wird. Es zeigt sich, daß sowohl die
... und zwar am stärksten mit Kalk-
... Hälfte der Fälle — innerhalb $1^1/_4$ Stun-
... Verminderung nachgewiesen — eine deutliche
... Salzsäuregehaltes, und zwar der freien und der
... Diese Abnahme der Salzsäuresekretion er-
... der Hälfte der Fälle innerhalb einer Viertel-
... und erfolgt auch, was als Beweis
... Faktors der Konzentration gelten muß,
... Lösung bei intravenöser Zufuhr. Die Ein-
... so stark wie die Atropinwirkung. Sie
... Fällen zu einer Dauerwirkung, so daß
... die Salzsäure fehlt. Auch am Pepsingehalt
... Schwankungen, diese treten aber später auf.

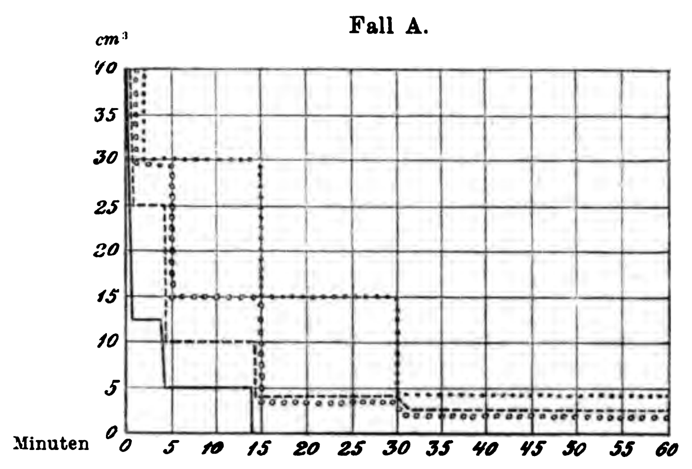
Fast immer scheint im Beginn eine Steigerung der Säurebildung aufzutreten. Warum in einer anderen Anzahl von Fällen im Stundenversuch nur eine Steigerung der Salzsäure auftritt, während wir Anhaltspunkte dafür haben, daß später eine Abnahme der Sekretion folgt, kann ich vorderhand nicht sagen. Daten darüber, sowie weitere Versuche hierüber wird Herr Dr. Karmel in nächster Zeit veröffentlichen. Diese anfängliche steigernde Wirkung der hypertonischen Lösungen auf Sekretionsvorgänge sind schon in den alten Versuchen von Falk u. a. verzeichnet. Ich möchte hier auch an die gleichartigen anfänglichen Sekretionssteigerungen in den Versuchen von Weed und Kibben (pag. 52) an der Zerebrospinalflüssigkeitssekretion erinnern.

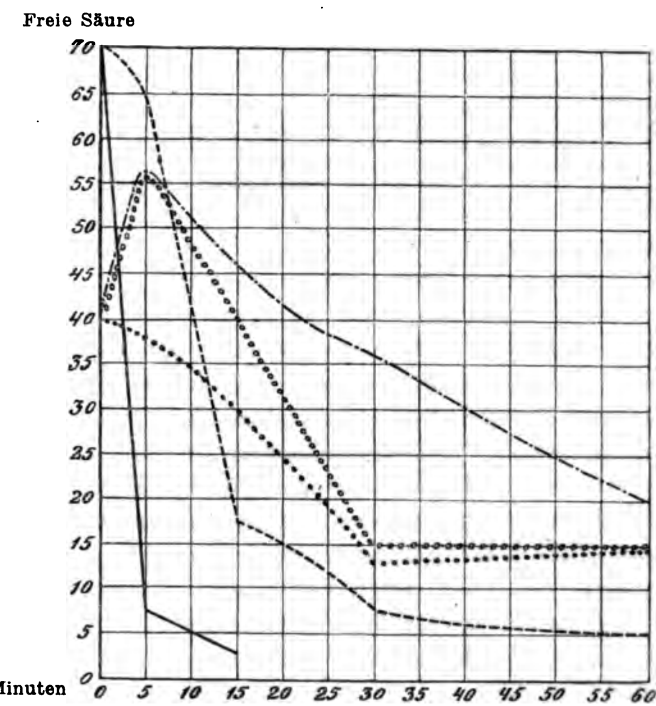
Wenn wir die Intensität des Einflusses auf die verschiedenen Sekretionsprozesse betrachten, so ist die Intensität der Beeinflussung am stärksten bei dem Vorgange der einfachsten Sekretion der Plexus chorioidei im Gehirn. Hier scheint durch eine genügende Konzentrationsvermehrung im Blute eine fast vollkommene Hemmung des Sekretionsvorganges aufzutreten. Wesentlich geringere, das andere Extrem bildende Hemmungen scheinen am Sekretionsvorgange in der Milchdrüse stattzufinden. An derselben finden wir insbesondere durch Kalk nur eine geringe Verminderung des Sekretes. Zur Erklärung dieses Vorganges möchte ich auf die Ausführungen von Oker-Blom (im Arch. f. Physiol. Bd. 85, S. 568) verweisen. Nach diesen gehört zur Drüsensekretion: 1. ein unter gewissen physiologischen Einflüssen stehender Aufbau von spezifischen Sekretbestandteilen, für welche die an das Nährmaterial angrenzende Zellwand nicht durchgängig ist. Die spezifischen Produkte, die in den Zellen entstehen, haben das Bestreben, in Lösung zu gehen; 2. eine von den spezifischen Sekretbestandteilen auf osmotischem Wege aus der Lymphe erfolgende Aufnahme von Flüssigkeit, welche einen außerordentlich hohen intrazellulären Manometerdruck zuwege bringt; 3. ein durch diesen hohen Druck in den Drüsenzellen in die kleinsten Drüsenausführungsgänge stattfindendes Abpressen oder Filtrieren von Flüssigkeit, wobei auch spezifische Zellprodukte mitgerissen werden. Nach diesen Ausführungen können wir uns wohl vorstellen, daß die Sekretionsfunktionen durch die Veränderungen, die die hypertonischen Lösungen im Gewebe hervorrufen, in hohem Maße beeinflußt werden. Es ist wohl

wahrscheinlich, daß der osmotische Druck und damit der Sekretionsstrom in hohem Maße beeinflußt wird.

Wenn wir die Verhältnisse, die sich überhaupt bei Veränderungen des Blutes ergeben, sei es im Sinne einer Plethora, sei es im Sinne einer Konzentrationserhöhung betrachten, so finden wir in beiden Fällen eine starke Beeinflussung der Sekretionsvorgänge. Bei Plethora kommt es als Ausgleichsvorgang zu einer vermehrten Sekretion sämtlicher Drüsen, die mit Ausnahme des Pankreas auch wirklich Sekrete abführen. Nur das Pankreas allein zeigt das Ödem der Drüse ohne Sekretion. Bei einer Erhöhung der Konzentration im Blute kommt es, sowohl wenn der osmotische Druck beeinflußt wird, als auch, wenn ohne Veränderung desselben eine Erhöhung der Partiarspannung im Blute auftritt, zu einer Verminderung des Sekretes, wobei wohl die Drüse sezerniert, aber das Sekret doch nicht ausgetrieben wird. Wir finden hier das Ödem der Speicheldrüse bei Japelli unter der gemeinsamen Wirkung der hypertonischen Lösung und der Chordareizung wieder. Eingeschaltet muß hier nur werden, daß die oben beschriebene Erhöhung der Partiarspannung einer gewissen Einschränkung in ihrem gesetzmäßigen Einwirken auf die Sekretion bedarf. Wir wissen vorderhand nur vom Kalk eine solche Wirkung, und diesbezüglich sind doch die Verhältnisse etwas komplizierter, zum Teil durch die eigentümliche Stellung des Kalkes, der ja im Blute zum Teil gebunden ist (Rona) und auch langsamer als die anderen Substanzen erst in 7—8 Stunden ausgeschieden wird. Wie dem auch sei, wir finden, daß auch diese Blutveränderungen in hohem Maße die Sekretion beeinflussen. Es wird sich nun die Frage ergeben, wieso gerade die starke Beeinflussung der Drüsenfunktion durch die Änderung der Blutzusammensetzung zustande kommt. Ich möchte da glauben, daß wir diesbezüglich ein anatomisches Moment heranziehen müssen. Ich möchte auch für die Drüsen annehmen, daß ebensogut wie für die Niere eine innigere Beziehung zwischen dem Blute und dem sezernierenden Parenchym besteht, indem auch hier die Blut- und Lymphwege mangels stärkerer Mengen von Bindegewebe in besondere Nähe zu den sezernierenden Zellen kommen. Dieses Moment scheint auch dasjenige zu sein, welches die Intensität der sekundären Vorgänge der Drüsensekretion, die durch die primäre Veränderung in Blut- und Lymphstrom ausgelöst werden, erklären dürfte.

Fall A.





——— Sachar. amyli + Solutio Ringeri 50%, 10 *cm*³
oooooo Atropin 0·001 (subkutan!)
•••••• Sachar. amyli 50%, 10 *cm*³
– – – – Natrium chloratum 10%, 10 *cm*³
——— Calcium chloratum 10%, 10 *cm*³

Die Saftmenge wurde auf je 5 Minuten nach der Injektion umgerechnet.

Die Einspritzung von NaCl 10%, 10 *cm*³ ergibt (siehe obige Kurve):

	Freie Säure	Menge für je 5 Minuten berechnet
Vor der Injektion	70	40 *cm*³
5 Minuten nach der Injektion	65	25 „
15 „ „ „ „	17	10 „
30 „ „ „ „	7	4 „
60 „ „ „ „	5	2 „

Fall S.	Sachar. amyli	Sacharose	Sach. amyli + Ringerlösung
	freie Säure		
Vor der Injektion	30	30	30
24 Stunden n. d. Inj.	0	0	30
48 „ „ „ „	0	4	—
72 „ „ „ „	20	—	—

Fall K.

Salzsäure und Pepsingehalt nach intravenöser Traubenzuckerinjektion:

Mageninhalt	Salzsäure	Pepsin
1. vor der Injektion	zu wenig Saft	80 grad. Hammers.
2. unmittelbar nach der Injektion	0·07 *g*%	90 „
3. 10 Minuten „ „ „	0·096 „	90 „
4. 30 „ „ „ „	0·108 „	90 „
5. 1 Stunde „ „ „	0·08 „	25 „

Durch das anatomische Moment erscheint die Intensität des Einflusses auf die Sekretion gegeben, und wir sehen dementsprechend einmal bei der Plethora die vermehrte Sekretion der Drüsen, das anderemal bei der Erhöhung der Konzentration, wenn dieses Moment die Plethora überwiegt, eine Hemmung der Sekretion eintreten. Wenn wir dem Gedanken der Bestimmung einer gewissen Tätigkeit irgendwie nachgehen, so erscheint die Einstellung einer Sekretion durch Erhöhung der Konzentration des Blutes und natürlich auch des Gewebssaftes als ein regulatorischer Vorgang, — im Sinne einer Erhaltung des Wassergehaltes des Blutes und Gewebes — als zweckmäßige Einrichtung. Durch diesen neuen Faktor, der übrigens bereits durch die hemmende Wirkung auf die Sekretion im Magen bei innerlicher Verabreichung von Zuckerlösungen seitens einer Reihe von Autoren (Schüle, Strauß, Klemm u. a.) gestützt wird, wird vom Blute aus eine Regulation der Sekretion hervorgerufen. Wir müssen uns natürlich klar werden, daß diese Regulation im gewöhnlichen

Leben wohl nicht die Hauptrolle spielen wird, daß sie nur gewissermaßen ein Sicherheitsventil darstellt. Trotz alledem erscheint es aber möglich, auf diese Weise auch Sekretionsvorgänge zu beeinflussen. Bezüglich des Verhältnisses dieses Regulationsvorganges zu den anderen Regulationen der Sekretion, den Einflüssen nervöser und hormonaler Momente, läßt sich wohl vor der Hand nichts über die Beziehungen dieser drei gewissermaßen Instanzen, die die Sekretion regeln, aussagen. Auf diesen hemmenden Einfluß einer erhöhten Blutkonzentration auf die Magensekretion ist wohl auch die damals unerklärbare Verminderung der Salzsäure und Pepsinausscheidung bei Nierenkranken und während des Ausgleichsstadiums bei einseitiger Nierenexstirpation bei Hunden, die ich und Axisa im „Z. f. inn. Medizin" 1903 u. 1908 beschrieben haben, zurückzuführen.

Zur praktischen Durchführung dieser Sekretionshemmungen am Magen wären Traubenzuckerlösungen 20 cm^3, 50%ige Lösung, sowie 10%ige Kalziumchloridlösungen 10—20 cm^3 am ehesten verwendbar. In Fällen von Ablaktationsstörungen, sowie bei Mastitiden hat sich uns die Zuckerlösung in drei Fällen sehr bewährt.

Ich habe in meinen früheren Mitteilungen berichtet, daß mir ein ähnlicher Einfluß hypertonischer Lösungen auch auf Drüsen mit innerer Sekretion bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich erscheint. Ich habe berichtet, daß mir bei Hyperthyreoidismus und Basedow durch hypertonische Zuckerlösungen eine Einflußnahme auf Symptome, die einer vermehrten inneren Sekretion ihre Entstehung verdanken, wahrscheinlich erscheint. Ich möchte diesbezüglich noch hinzufügen, daß Verminderungen der Pulsfrequenz, Rückgang der Schweiße, Rückgang des Exophthalmus und Rückgang der Schilddrüsenvergrößerung bei zirka 25 Fällen von Hyperthyreoidismus und Basedow an ambulatorischen Kranken, alle weibliche Patienten, für meine Annahme zu sprechen scheinen. Anderseits habe ich bei zwei Fällen von Struma ohne andere Symptome, Pulsbeschleunigung, gewisses Unwohlbefinden durch nervöse Zustände nach einer Infusion von 100 *g* 0·5%iger Kochsalzlösung gesehen. Es liegt nahe, in diesen Vorgängen eine entgegengesetzte auf Erregung beruhende Wirkung der hypotonischen Lösungen auf die innere Sekretion der Schilddrüse anzunehmen. Ich muß hier noch hinzufügen, daß nach Erfahrungen von mir und meinem Mitarbeiter, Prim. Dr. Robert Latzel, aber

eine größere Anzahl von solchen intravenösen Zuckerlösungen notwendig erscheint, um sicher hyperthyreoidische Zustände zu beeinflussen. Mit 10 Injektionen 20 cm^3 50%iger Traubenzuckerlösung innerhalb 4—5 Wochen haben wir, mit Ausnahme von klimakterischem Basedow in zwei Fällen, eigentlich immer einen deutlichen Rückgang aller Beschwerden, die im Sinne einer vermehrten inneren Sekretion der Schilddrüse gedeutet werden können, gesehen. Andere Drüsen mit innerer Sekretion diesbezüglich zu untersuchen habe ich noch nicht Gelegenheit gehabt.

14. Wirkung hypertonischer Traubenzuckerlösungen bei Infektionskrankheiten.

In den Ausführungen der amerikanischen Autoren Litchfield, sowie Well und Blankinship, sind eine Reihe günstiger Wirkungen von hypertonischen Zuckerlösungen bei Infektionskrankheiten beschrieben worden. Dabei ist die Art der Verabreichung nach meiner Meinung das Entscheidende. Die verhältnismäßig große Wassermenge (500 cm^3) bei der Injektion wird neben dem Zucker auch von den Autoren als wirksames Agens bezeichnet.

Welche Momente durch diese Art der Verabreichung vor allem beeinflußt werden, ist wohl an und für sich nicht klar. Sicher ist es aber, daß das Moment der Wasserverarmung des Körpers überhaupt nicht zutrifft. In allen chemischen klinischen Untersuchungen wird eher der Beweis für eine Wasserretention bei fieberhaften Zuständen für gegeben erachtet werden müssen. Viel eher könnte durch die vermehrte Wassermenge, die dem Blute zugeführt wird, eine Ausschwemmung von Produkten als wesentlicher Faktor der günstigen Wirkung angesehen werden. Daneben wird wohl auch die Zufuhr eines leicht verbrennlichen Nahrungsmaterials, wie es der Zucker ist, für den Ernährungszustand sich günstig erweisen. Ob daneben auch ein Faktor der Beeinflussung der Toxinwirkungen durch Vermehrung von Kristalloiden sowie eine eventuelle Herabsetzung des pathologischen Eiweißzerfalls auftritt, ist ohne genaue Stoffwechselversuche, die mir nicht möglich sind, nicht zu sagen. Ich möchte aber doch glauben, daß diese Wirkungen der hypertonischen Lösungen eine Anwendung der Zuckerinjektionen in der Form, wie es von den amerikanischen Autoren geschieht, bei Infektionskrankheiten rechtfertigen dürften.

15. Sedative Wirkungen auf die Nervensubstanz.

Entsprechend unseren früheren Ausführungen haben wir in der langsamen Wasserentziehung der Zuckerlösungen auf das Gehirn einen sedativ wirkenden Faktor erkannt. Es handelt sich natürlich nur um symptomatische Wirkungen, die aber imstande sein dürften, die Behandlung von zerebralen Erregungszuständen zu unterstützen. Wir haben schon oben in dem zweiten Kapitel des Buches über solche Wirkungen bei Epileptikern berichtet. Ich möchte noch hinzufügen, daß wir auch bei einem Falle von Paralysis agitans eine vorübergehende Verminderung des Zitterns und der Hitzeempfindungen auftreten sahen.

In zwei Fällen von Tetanie sahen wir ohne Änderung der elektrischen Erregbarkeit einen Rückgang der Krampfzustände sich einstellen. Diesbezüglich möchte ich aber glauben, daß es sich hier nicht bloß um eine physikalische Wirkung des Zuckers handelt, sondern daß hier noch eine Änderung der Alkaleszenz der Blutreaktion von Bedeutung ist. Wie wir aus den Untersuchungen von Porges hören, spielt eine Herabsetzung der Alkaleszenz des Serums eine Rolle. Eine solche könnte durch das Auftreten von Milchsäure, wie es nach Zuckerinjektionen statthat, hervorgerufen werden. Ich möchte diesbezüglich auch hervorheben, daß die Kalkwirkung, die auch wir bei intravenösen Injektionen bei dem einen Fall von Tetanie auftreten sahen, auch in diesem Sinne gedeutet werden könnte. Auch hier wird durch Umsetzungen des injizierten Chlorkalziums eine Verminderung der Blutalkaleszenz auftreten, wofür ja die hohe Azidität des Urins spricht. Es liegt kein Hindernis vor, uns auch die innerliche Wirkung des Kalks bei Tetanie auf diese Weise zu erklären, da im Magen wohl eine Umsetzung des in anderer Form eingeführten Kalks in Kalziumchlorid erfolgen dürfte.

Die weiteren sedativen Wirkungen auf die Nervensubstanz haben wir bei lokaler Verabreichung auftreten gesehen. Wir haben dieselbe in ähnlicher Weise wie Bürger und Hagemann zur Milderung von Neuralgien sowie zur Beseitigung von Krampfzuständen bei Tic convulsif verwendet. Bei dieser Verwendung sind wir natürlich nie über eine 20%ige Lösung hinausgegangen. Gewöhnlich wurden 10—15%ige Lösungen in der Menge von 5—10 cm^3 in die Nähe des Nerven verabreicht. Gewisse beruhigende Wirkungen glauben wir gesehen zu haben.

eine größere Anzahl von solchen intravenösen Zuck ...ösen
notwendig erscheint, um sicher hyperthyreoidische Z
beeinflussen. Mit 10 Injektionen 20 cm^3 50%iger Tr
lösung innerhalb 4—5 Wochen haben wir, mit Ausnahn ...ener
terischem Basedow in zwei Fällen, eigentlich imm ... Maß
lichen Rückgang aller Beschwerden, die im Si ... Lösu
mehrten inneren Sekretion der Schilddrüse g ... Einverlei
können, gesehen. Andere Drüsen mit innerer Sek ... gebiet, ir
lich zu untersuchen habe ich noch nicht Ge ... daher erg
... ie Lösunger
... allgemeinen

14. Wirkung hypertonischer Traube ... en durchprobie
bei Infektionskrankheit ... wei, und zwar

In den Ausführungen der amerikanis ... besonderen Ein
field, sowie Well und Blankinship, si
Wirkungen von hypertonischen Zuckerl ... en Hunden (Arc
krankheiten beschrieben worden. Dabe ... rgiebt, daß die Lu
reichung nach meiner Meinung das Ents ... als das Blut hat,
mäßig große Wassermenge (500 cm^3) b ... ung dieses hohen Was
dem Zucker auch von den Autoren als w ... in den Versuchen
Welche Momente durch diese ... D. A. f. kl. M. 131, 3
allem beeinflußt werden, ist wohl ... ionen von 1—2 cm^3 ei
Sicher ist es aber, daß das Momer ... ein „osmotisches Lunge
Körpers überhaupt nicht zutrifft. ... chend würden wir au
Untersuchungen wird eher der B ... Wirkung der Zuckerlösung i
bei fieberhaften Zuständen für g ... des Wassergehaltes in de
Viel eher könnte durch die v ... Beeinflussung in dem Sinn
Blute zugeführt wird, eine An ... derung des Wassergehalte
wesentlicher Faktor der güns ... ge in der Lunge in hohen
Daneben wird wohl auch di ... Die Analysen von Padtberg
Nahrungsmaterials, wie es ... injektionen die Lunge noch
zustand sich günstig erw ... wird, dementsprechend wir
der Beeinflussung der To ... ungen nicht erwartet werde
Kristalloiden sowie eine ... in Bezug auf solche Wir
schen Eiweißzerfalls au ... erscheint in Rücksicht auf di
suche, die mir nicht m ... des Zuckers auf solche Vor
aber doch glauben, d ... Wirkung einigermaßen wahr
Lösungen eine Anw ... Jänner 1921 beschrieben, daß
wie es von den ameri ... ung von Lungenödem sowohl
krankheiten rech ... udativer Natur durch hyper-

kamente, wie Digitalis und Morphium, letzteres auch bei subkutaner Verabreichung, einen größeren Raum ein. Für diese verstärkte medikamentöse Wirkung kommen eine Reihe von Umständen in Frage, die wir im nachstehenden besprechen wollen. In erster Linie handelt es sich um eine verbesserte Resorption vom Darm und von der Haut. Die Verbesserung der Resorption vom Darme hat schon der erste Autor, Gärtner (l. c.) im Anschluß an die Anregung von Heidenhain, studiert. Seine Anregungen, dieselben auszunützen, blieben aber ohne Erfolg. Sie ist eine gemeinsame Eigenschaft aller hypertonischen Lösungen und wurde auch von Botazzi und d'Errico gelegentlich intravenöser Kochsalzinjektionen gleichfalls gesehen. Ob für medikamentöse Zwecke die beschleunigte Resorption eine größere Bedeutung erlangen wird, läßt sich vorderhand nicht absehen. Theoretisch müßte an eine derartige Verwendung gedacht werden. Praktisch ist dieses Moment vorderhand nicht von großer Bedeutung.

In zweiter Linie können wir mit konzentrierten Lösungen, die intravenös verabfolgt werden, ein vermehrtes Eindringen ins Gewebe seitens verschiedener Substanzen, eine Vehikelwirkung, hervorrufen; während isotonische Lösungen nur langsam ins Gewebe eindringen, werden hypertonische Lösungen durch aktive Tätigkeit der Kapillaren und Adsorptionsvorgänge im Gewebe, wie oben auseinandergesetzt wurde, in auffallend schneller Weise ins Gewebe verlagert. Dabei spielt aber für den Grad, mit dem das einzelne Gewebe die Substanz aufnimmt, der zweite Faktor, der der Absorption seitens der Gewebskolloide, eine große Rolle, und wir müssen annehmen, daß gerade dieser Faktor es ist, der die Quantität der Verteilung sowie die regionale Verteilung beherrscht. An dem Beispiel bei Salvarsan ist früher gezeigt worden, daß für das Eindringen ins Gewebe der Faktor des als Vehiculum verwendeten Zuckers eine große Rolle spielt. Jedenfalls verschwindet das Salvarsan schnell aus dem Blute und geht in die verschiedenen Gewebe. Ob sich Differenzen der Wirkung in verschiedenen Geweben je nach dem Vehikel, in dem Salvarsan verabfolgt wird, so Zuckerlösung oder Harnstofflösung ergeben, darüber fehlen uns noch Erfahrungen. Ein weiterer Umstand begünstigt die Gewebswirkung des auf diese Weise eingedrungenen Medikamentes und das ist die Beeinflussung der Lymphzirkulation durch das hypertonische Agens.

Mit dem Eindringen der hypertonischen Lösungen in das Gewebe wird aus den spezifischen Zellen in das Bindegewebe um die Gefäße ein Wasserstrom sich ergießen, der bei seinem Zurückfluten auch in das spezifische Gewebe die medikamentöse Substanz in stärkerem Maße hineinbringen wird. Es zeigt aber von einem verkehrten Standpunkt von Schulz, Roth und Steinberg, wenn sie auch für Substanzen, deren Wirkung im Blute vor allem gewünscht wird, eine Kuppelung mit Zucker für erwünscht halten, so z. B. für Chinin bei Malaria, wo wir ja vorwiegend die Chininwirkung im Blute wünschen. Gewisse Erfahrungen, die ich gemacht habe, sprechen dafür, daß Gummi und vielleicht Chinin und Kalk eine entgegengesetzte Wirkung ausüben und die medikamentösen Substanzen ebenso wie das Wasser länger im Blute erhalten.

In dritter Linie kommt die Verstärkung gewisser medikamentöser Wirkungen durch Gewebsprodukte infolge des Abströmens von Gewebsflüssigkeit ins Blut in Frage, wie sie von Freund und Gottlieb für andere Gewebsprodukte an einer Reihe von Substanzen bewiesen wurde. Ich möchte hier auf die von Röhmann (B. Z. 84, 1917) gefundene Tatsache hinweisen, daß durch parenterale Rohrzuckerinjektionen Nutrizeptoren Ehrlichs oder herausgelockte Fermente im Blute nachgewiesen wurden.

In vierter Linie könnte eine Vermehrung und Verschiebung von Ionen im Blut die medikamentöse Wirkung beeinflussen. Diesbezüglich liegen noch wenig Daten vor, doch wären Änderungen des Ionengleichgewichtes sowie namentlich Verschiebungen in der Alkaleszenz des Blutes imstande, eine Veränderung der Durchlässigkeit der Kapillarwand hervorzurufen. Es ist allerdings noch immer nicht genügend feststehend, ob diese Veränderung der Durchlässigkeit der Kapillarwand die bestimmende Rolle spielt oder ob nicht durch Absorptionsvorgänge im Gewebe vorwiegend der Grad und die Verteilung der Substanzen allein beeinflußt wird.

In fünfter Linie kommen Verschiebungen im Ionengehalt der Gewebe in Betracht, die imstande sein könnten, die medikamentöse Wirkung zu beeinflussen. Diesbezüglich möchte ich hervorheben, daß wir eigentlich, mit Ausnahme der Substitution von Brom für Chlor, also einer gewissen Beeinflussung und einem Austausch der Anionen, über diesen Vorgang nicht viel wissen. Für intravenöse Kalkinjektionen ist ja in den Unter-

suchungen von Heubner und Rona gezeigt worden, daß der Kationengehalt, diesmal der Kalkgehalt, sich nicht beeinflussen läßt, wenigstens nicht in einer Reihe von Geweben. Auch in den Tierversuchen von Kast (Inaug.-Dissert. Bonn, 1910, zit. nach Heubner und Rona l. c.), wo allerdings bei wachsenden Tieren Kalk zugeführt wurde, wurde im Gewebe keine Kalkvermehrung gefunden. Bezüglich anderer Organe und anderer Lösungen liegen nur die oben zitierten Angaben von Novi vor. Durch direkte Zufuhr in die Karotis fand er, daß der Salzgehalt des Gehirns, also eines hochdifferenzierten Organes, verhältnismäßig wenig, fast gar nicht, vermehrt wurde, während ein gewisser Austausch von Kali gegen Natron statthatte. Wir müssen also annehmen, daß hochdifferenzierte Gewebe nur in geringem Maße imstande sind, eine Salzvermehrung aufzunehmen, während Bindegewebe, also nichtdifferenzierte Gewebe, wie das Bindegewebe der Haut, große Mengen von Salzen und Wasser sekundär speichern oder auch abgeben können. Auch die Erfahrungen, die mit der intrakutanen Magnesiumeinspritzung gemacht wurden, sprechen nach den Analysen von Mansfeld (Pfl. Arch., B. 152) und Genster (A. f. exp. P. u. Ph. 78, 1918), welche keine Magnesiumvermehrung und keine Ca-Abnahme im Gehirn ergaben, gegen eine Änderung des Kationengehaltes im hochdifferenzierten Gewebe (Gehirn). Ob es gelingen wird, durch Einverleibung von den Venen aus eine Verschiebung im Ionengehalt, insbesondere der Kationen, der Gewebe hervorzurufen, ist noch nicht klar. Im allgemeinen liegen die Verhältnisse für eine intraarterielle Injektion im Tierexperiment zu diesem Zwecke günstiger. Hier wird das unmittelbar anschließende Kapillargewebe eher eine vermehrte Abgabe in das Bindegewebe und eventuell bei geringer Menge des Bindegewebes, wie im Gehirn, auch in das differenzierte Gewebe bewirken. Bei der Einverleibung in die Venen wird durch die Verteilung im Blute der Gehalt an wirksamer Substanz in dem Maße verdünnt, daß die Affinität für gewisse Organe die entscheidende Rolle für die Absorption spielt. Nur durch direkte Verabreichung in die Arterien wird dieses Moment durch die Massenwirkung des injizierten Agens zurücktreten, was für eine lokale Wirkung von Bedeutung sein wird. Wir haben in den Versuchen von Novi Anhaltspunkte dafür, daß auch unter diesen maximalen Verhältnissen ein Eintritt von Substanzen ins differenzierte Gewebe und in die Zellen desselben

eigentlich nur erfolgt, wenn eine besondere chemische Affinität besteht und nur in dem Maße, als Bindungsverhältnisse in dem Gewebe auftreten. So stellen sich die Verhältnisse im Tierexperiment dar; für die Verhältnisse bei der intravenösen Therapie beim Menschen ist der Faktor der Einflußnahme von hypertonischen Lösungen auf den Ionengehalt vorderhand noch unbestimmt.

18. Einwirkung hypertonischer Traubenzuckerlösungen auf die Allgemeinnarkose.

Die verstärkte Wirkung, die sich nach Zuckerinjektionen an Narkoticis bei der klinischen Beobachtung von Patienten zeigte, hat mich seinerzeit dazu geführt, den Einfluß der Zuckerinjektion auf die Inhalationsnarkose zu untersuchen. Prof. Alfred Exner, dem ich die Bitte vortrug, mit seiner gereiften Erfahrung mir bei der Untersuchung des Einflusses der intravenösen Einfuhr von hypertonischer Zuckerlösung auf die Narkose zu helfen, hat diese Untersuchungen an seinem Patientenmateriale vorgenommen. Er ging dabei von einem von meinem einigermaßen verschiedenen Standpunkt aus, indem er nämlich, von einer gewissen Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels bei solchen Fällen ausgehend, bei denen, seiner Erfahrung nach, besonders leicht Narkose aufgetreten war, die Beeinflussung der Narkose in einer Wirkung des Zuckers selber vermutete. Ich hatte nicht das Recht und auch nicht die Möglichkeit, einen solchen Gedanken irgendwie zu negieren. Und es wurden daher die Versuche von einem zwar einigermaßen differenten Standpunkt unternommen, doch hat dieser Standpunkt auf die Beobachtung der Wirkungen nach Zuckerinjektionen selbstverständlich keinen Einfluß gehabt. Als es sich zeigte, daß die Wirkung der Zuckerinjektionen einerseits in einer Verminderung der Erregbarkeitsphase der Narkose, anderseits in einer Verminderung der Sekretion der Schleimhäute bestand, haben wir die Wirkung insoweit zu klären versucht, als es nach dem damaligen Können und Wissen möglich war. Ich habe schon damals die Meinung vertreten, daß eine gewisse Herabsetzung der Erregbarkeit sowohl durch die Wasserentziehung im Gehirn als auch durch die verminderte Sekretion der Schleimhäute bei der Narkose zu erklären war. Weiter konnte natürlich damals nicht gegangen werden in der Erklärung. Es haben diese beiden Momente

den beiden Theorien, die für das Erregungsstadium der Narkose von Paul Bert im Jahre 1867 (zitiert Narkose von H. Winterstein, p. 43) aufgestellt worden sind, entsprochen. Paul Bert hat ja für das Eintreten eines anfänglichen Erregungsstadiums bei der Narkose einerseits eine reflektorische Reizung durch Einwirkung auf die sensiblen Endorgane der Schleimhäute angenommen oder anderseits dieselbe durch den Fortfall von Hemmungen, infolge früherer oder stärkerer Lähmung, der diese Hemmungen bedingenden Teile des Zentralnervensystems zu erklären gesucht. Es konnten also sowohl eine verminderte Erregbarkeit der Schleimhäute, die aus der verminderten Sekretion erschlossen wurde oder mit ihr zusammenhing, als auch gewisse Veränderungen im Gehirn durch Wasserverarmung in dem gleichen Sinne wirken. Ich möchte hier hervorheben, daß die Versuche von Weed und Mac Kibben (A. J. of Ph., B. 48) wohl in dem Sinne sprechen, daß eine größere Verminderung an Wasser im Gehirn erfolgt und daß auch die Narkose durch dieses Moment in merklichem Maße beeinflußt wird; denn wir hören, daß die Autoren gezwungen waren, die Narkose aufzuheben oder zu vermindern, um nicht den Tod der Tiere herbeizuführen. Ich glaube, diese experimentellen Bestätigungen dürften denn doch in dem Sinne wirken, daß sie diese Theorie der Herabsetzung der Erregbarkeit und Erleichterung der Narkose durch Wasserentziehung einigermaßen stützen.

Wir haben auch mit Exner zusammen den Einfluß von Zuckerklistieren auf die Narkose studiert und dabei gefunden, daß auch durch diese eine gewisse Veränderung in der Form der Narkose erzielt wird. Wenn man die Versuche von Foley und Putnam (A. J. of Phys., B. 53) durchliest, so wird, da auch auf diese Weise eine Verarmung des Gehirnes an Wasser erfolgt, auch dieses Moment für die Veränderung der Narkosen unter diesen Umständen herangezogen werden können.

Die praktische Bedeutung des Vorganges, durch hypertonische Lösungen die Narkose zu beeinflussen, wird sowohl durch diese Vorgänge als auch durch das Fehlen gewisser unangenehmer Nachfolgen der Narkose begünstigt werden. Das von Exner zuerst festgestellte Moment des verminderten Verbrauches an Anästhetikum, das mir durch eigene Beobachtungen in hohem Grade wahrscheinlich erscheint, ist natürlich nicht auf einfache Weise festzustellen, es können nur größere Reihen-

versuche oder ein Versuch bei demselben Individuum bei eventuell notwendiger zweimaliger Narkose ohne und mit Zucker die Tatsache des verminderten Verbrauches von Anästhetikum klarstellen. Ich möchte aber doch hervorheben, daß der auffallend gute Körperzustand und das fehlende Erbrechen mir bei den Fällen, die ich beobachtete, doch in dem Sinne zu sprechen scheinen, daß eine verminderte toxische Einwirkung auf den Organismus stattgefunden hat. Neben anderen Ursachen für das Fehlen eines solchen Shockzustandes könnte auch noch folgendes Moment eine Bedeutung haben: durch die Vorbehandlung mit Zucker wird die Sekretion der Zerebrospinalflüssigkeit herabgesetzt. Nun geht aus Versuchen von Cappelletti, sowie von Petit und Girard (cit. nach Carazzani, Z. f. Ph., B. 1902, 39) hervor, daß durch Äthernarkose eine vermehrte Sekretion von Zerebrospinalflüssigkeit mit Druckerhöhung stattfindet. Durch eine Herabsetzung dieser Sekretion wären immerhin Zerebralsymptome zu beeinflussen. Weiters wäre hier auf den Vorschlag Bedards am XXII. fr. Chirurgenkongreß (cit. nach M. m. W. 1909, p. 2555) zu verweisen, der nach der Narkose bei den geringsten Zeichen von Intoxikation zu ergiebiger Zuckerdarreichung, entweder per os, per rectum oder intravenös rät, um die Störung der Leber, die als Narkosenfolge in Frage kommt, zu beeinflussen.

19. Wirkung hypertonischer Lösungen im Gewebe.

In erster Linie wird die Wirkung hypertonischer Lösungen auf Haut und Schleimhäute zu besprechen sein.

Auf Schleimhäute hat die Einpinselung hypertonischer Lösungen einen ziemlichen Einfluß, und zwar im Sinne der Beeinflussung des Blutgehaltes. Das Vorhandensein einer schwer durchlässigen Basalmembran bedingt insbesondere an Schleimhäuten mit Zylinderepithel das starke Hervortreten osmotisch bedingter Strömungen. Die Bedeutung des Vorganges, insbesondere auf die Verstärkung der Kokainwirkung in der Nase und im Kehlkopf, geht aus den Untersuchungen von W. Zemann, dem Oto-, Laryngo- und Rhinologen unseres Spitales („Wr. kl. W." 1922, Nr. 17, p. 394) hervor. Derselbe fand, daß eine 10%ige Traubenzuckerlösung an und für sich, auf die Schleimhaut gebracht, nur ein leichtes Brennen und eine vermehrte Rötung

an der Schleimhaut hervorruft; eine 10- und 20%ige Harnstofflösung hingegen bewirkt eine deutliche Verminderung der Gefäßfüllung, wie ich hinzufügen möchte. Durch eine Mischung einer 10%igen Traubenzuckerlösung und einer 10%igen wässerigen Kokainlösung zeigt sich, daß die oberflächenanästhesierende Wirkung des Kokains jetzt später beginnt als beim Kokain allein, daß aber mit einer 8%igen Kokainlösung dieselbe Anästhesie erreicht wird, zu der sonst eine 20%ige Kokainlösung notwendig ist, daß ferner die Dauer der Anästhesie verlängert wird und die anämisierende und abschwellende Wirkung der Kokainzuckerlösung geringer ist als die Wirkung bei Kokain allein. Zemann macht diesbezüglich auf die Ähnlichkeit dieser Wirkung des Zuckers mit der von Hirsch angegebenen verstärkenden Wirkung von Kalium sulfuricum auf die Kokainwirkung aufmerksam.

Ich möchte hier hervorheben, daß wir nach unseren Erfahrungen imstande sind, durch Kombination von Zucker mit Kokain Allgemeinwirkungen von Kokain zu verhindern. Der Zucker wirkt unter diesen Umständen im Gewebe in entgegengesetzter Weise als vom Blute, wo Zemann die von mir berichteten Verstärkungen der Kokainwirkungen nach einer 12—20 Stunden vorhergegangenen intravenösen Injektion hypertonischer Zuckerlösung oder Salzlösung auf Grund wiederholter Versuche als regelmäßiges Vorkommnis bestätigen konnte.

In zweiter Linie haben wir die Einwirkung hypertonischer Lösungen auf die Haut untersucht. Wir fanden dabei, daß durch Einpinselung der Haut mit 50%igen Zucker- oder Harnstofflösungen die Haut in ihrer Durchlässigkeit in dem Sinne beeinflußt wurde, daß eine Jodeinpinselung nicht der gewohnten Resorption unterlag. Durch genaue Versuche mit Einpinselung mit Milchzuckerlösung konnte festgestellt werden, daß größere Mengen von Zucker, hier Milchzucker, auch nach Bepinselung großer Hautpartien, sich im Harne nicht nachweisen lassen. Ob sich dieser Einfluß, den die hypertonischen Lösungen in der Haut auf die Resorption ausüben, anderweitig bei therapeutischen Versuchen wird verwenden lassen, dafür habe ich noch keine Anhaltspunkte.

Die Wirkung von hypertonischen Lösungen im Gewebe haben wir in Gemeinschaft mit Zemann an dem Verhalten der Infiltrationsanästhesie bei nasalen und pharyngealen Operationen

studiert. Zemann berichtet darüber (l. c.), daß er die 0·5%ige Braunsche Novokainsuprareninlösung in 0·3%igem Kochsalzwasser mit der gleichen und der doppelten 10%igen Traubenzuckerlösung verwendet hat. Mit einer Verdünnung von 1:1 und noch mit 1:2 konnte die gleiche Analgesie erzielt werden wie mit einer 0·5%igen Novokainsuprareninlösung allein. Bei noch weiterer Verdünnung schwindet die anästhesierende Wirkung. Auch bei dieser Form zeigt sich eine Verzögerung des Beginns der Analgesie bei verlängerter Dauer derselben. Zemann hebt hervor, daß diese längere Dauer der Anästhesie bei der Tonsillektomie wohltuend ist, da die Nachschmerzen infolge der längeren Anästhesiewirkung später einsetzen und geringer sind.

Eine Analyse des Zustandekommens dieser Vorgänge haben wir bisher nicht unternommen. Es sind wohl zwei Vorgänge, die hier beeinflußt werden, und zwar die Diffusion und die Adsorption des Kokains, beziehungsweise Novokains. Die erhöhte Konzentration der Gewebsflüssigkeit bei der Infiltrationsanästhesie, bei der Oberflächenanästhesie eine osmotische Einwirkung auf das tiefere Gewebe, scheinen diese Momente, die die Analgesiewirkung beeinflussen, in höherem Grade zu verändern.

Autorenverzeichnis.

Abel u. Kubota, Journ. of Pharm. and exp. Pathol. 1913, 13, H. 3.
Albertoni, Compt. rendu de l'Acad. de Bologna 1888, p. 116.
Arrous, „Action diurétique des sucres en injections intraveineuses", Montpellier 1900.
Ascher, Ergebnisse der Physiologie I, 1902, p. 389.
Bang, Blutzucker, 1913.
Barlow Lazarus, Journ. of Physiol. 19.
Bayliss, Journ. pharm. and exp. therap. 1920.
Bedard, XII. fr. Chirurgenkongreß in M. m. W. 1909, p. 2555.
Bickel, Deutsche med. Wochenschr. 1901, p. 602.
Botazzi, Physikalische Chemie im Medizin. Handbuch, S. 555.
— Physiologische Chemie.
Böttcher u. Vogt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, p. 7.
Brasol u. Klickowicz, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884—1886.
Brasol, „Wie entledigt sich das Blut von einem Überschuß an Traubenzucker?" Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884, Physiol. Suppl., p. 211.
Braun, Arch. f. klin. Chir. 1898, Bd. 57.
— Die örtliche Betäubung, 6. Aufl., p. 61.
Büdinger Theodor, Arch. f. klin. Med. 1914.
— Ernährungsstörungen des Herzmuskels 1917, p. 27.
Bürger u. Hagemann, „Über die osmotischen Wirkungen hypertonischer Zuckerlösungen unter wechselnden Bedingungen", I. Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 11, 1920.
— „Osmotherapie", Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 8.
Callum Mac, ref. Malys J. f. T. 1904.
Cavazzani, Z. f. Ph., Bd. 1902, 39.
Cheinisse, Presse méd. 1920, Nr. 21.
— Presse méd. 1921, 2. IV.
Chelius, Allgemeine Chirurgie 1828.
Cohnheim u. Lichtheim, Virchows Arch., Bd. 59, p. 508.
— Pflügers Arch., Bd. 62, 1895, p. 38.
Cori Karl, Wr. klin. Wochschr. Nr. 15.
Domec, Ophthalm. 1906, Nr. 22.
Eisner, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 112, 1913.
Ellinger, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6.
— Münchn. med. Wochschr. 1920, Nr. 43.
Emmerich, Z. f. Biologie 14.
Engel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 51, p. 353.
Enriquez u. Guttmann, La Presse méd. 1914, 14. II.
— Acad. de méd. 6. I. 1915.
— Compt. rend. de la Soc. de biol., séance de janvier 13.

Erlanger J. and E. T. Woodyat, „Intravenous glucoseinjection in shock" J. A. m. A. 1917, 27. Okt. 1917.
— Journ. Amer. Assoc. 1917, 69, 1410.
d'Errico, „Über das physikalisch-chemische Verhalten und die Harnsekretion bei Hühnern", Hofmeistersche Beiträge 9, 1907, p. 453.
Etchepara, Segalla d', Journal de Physiol. expér. et pathol. de Magendie 1822, 2. Bd., p. 354—363.
Exner, „Über den Einfluß intravenöser Injektionen auf Narkosen", Wr. kl. W. 1921, 4.
— Nachträgliche Mitteilung über Beeinflussung der Narkose durch Zucker, Wr. kl. Wochschr. Nr. 6, 1921.
Falk, Pflügers Arch., Bd. 19, p. 409.
— Virchows Arch., Bd. 56.
Foley u. Putnam, „The effect of salt injection on cerebrospinal fluid pressure and brain volume" in Americ. Journ. of Phys., Bd. 53, p. 40.
Freund u. Gottlieb, Münch. med. Wochschr. 1921, Nr. 6.
Friedberger u. Hartock, Zeitschr. f. Immunforsch. 1909, Bd. 3, S. 586.
Gärtner G. u. A. Beck, Wr. klin. Wochschr. 1893, Nr. 31.
Gasser and Erlanger, Amer. Journ. of Phys. 1919, 1, 119.
Genster, A. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 1918.
Gerber, Münchn. med. Wochenschr. 1919.
Girard Pierre, Compte rendu hébdomad. des séances de l'académie de science, Bd. 156, ref. im A. f. Biophysik u. Biochemie 18, p. 14, 1401; 1913.
Guttmann, Berl. klin. Wochschr. 1865.
Haake u. Spiro, Hofmeistersche Beiträge, Nr. 2, 1902.
Hamburger, Zentralbl. f. Physiol., Bd. 7, p. 116.
— Zeitschr. f. Biologie, Bd. 27.
Hari u. Hallaz, „Über die Resorption des rektal eingeführten Traubenzuckers", Biochem. Zeitschr. Nr. 88, 1918, p. 337.
Harley, „Über den physiologischen Abbau des Zuckers", Du Boissches Arch. f. Physiol. 1893, Suppl. Bd., p. 46.
— „Der Einfluß des Zuckerumsatzes auf die Blutgase", Du Boissches Arch. f. Phys. 1894. p. 451.
Hedon u. Arrous, „Des relations existantes entre les actions diurétiques et les propriétés osmotiques des sucres", Compte rendu, Soc. de Biol. 1889, p. 894.
— „Sur les effects cardiovasculaires des injections intraveineuses des sucres", ebenda, 642.
Heidenhain, „Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung", Pflügers Arch., Bd. 49.
— Pflügers Arch., 56, 1894, p. 579.
Heilner, Zeitschr. f. Biolog. 48 u. 50.
Heinz, Virchows Arch. 122, 1890.
Henriquez u. Röder, Biochem. Zeitschr. 69, 1915.
— — 74, 1916.
Heubner u. Rona, Biochem. Zeitschr., Bd. 93, 1919.

His, Hamburger Naturforscher-Versammlung 1901.
Hülse, Virchows Arch., Bd. 252, p. 234.
— Zentralblatt f. innere Med. 1920.
Japelli u. D'Errico, Zeitschr. f. Biol., Bd. 50, 1907, 1.
Japelli, „Ricerche sulla pressione di formazione della linfa".
— Bericht über die ges. Phys. 5, 1921.
— „Untersuchungen, Über die physiko-chemischen — der Speichelabsonderung", Zeitschr. f. Biologie, Bd. 48, 1906, p. 398.
— Zeitschr. f. Biologie, Bd. 1908.
— Med. Jahresber. 1905.
Jarisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 295.
Kast, Inaug.-Dissert., Bonn 1910.
Kausch, Deutsche med. Wochenschr. 1911.
Klapp, Therap. d. Gegenw. 1907.
Klickowicz St., „Die Regelung der Salzmenge des Blutes", Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886, Physiol. p. 518.
Köppe, Pflügers Arch., Bd. 65.
Kossa, „Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten", Pflügers Arch., Bd. 75, p. 310.
Kristoffel Hans, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1914, Bd. 3.
Kuhn, „Die Zuckerbehandlung der Bauchfellentzündung", Langenbecks Arch. f. klin. Chir. 1911, 96, 759, 825.
Lacqueur u. de Vries Reiling, D. A. f. kl. M. 131, 310, 1920.
Lamy H. u. A. Meier, C. r. de la Soc. de Biol. 1905, 1, 294, 663.
Lauber Hans, Wr. klin. Wochenschr. Nr. 4, 1921.
Leathes, Journ. of Physiol. 1895–1896, p. 1.
Lipschütz, „Die osmotischen Veränderungen des Blutes nach Infusion hypertonischer Traubenzuckerlösungen", Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 75, 1920, p. 359.
Litschfield Lavrence, Glucose intravenously as a therapeutic measure, Journ. amer. m. A. 71, 503, August 1917.
Magnus R., Arch. f. exp. Path. u. Ph., Bd. 44, 1900, p. 396, 421.
Mallach, Thèse de Paris 1889.
Mandel D., Zeitschr. f. Tuberkulose 1917, Bd. 28, p. 36.
Mansfeld, Pflügers Arch., Bd. 152.
Matko, Wr. kl. Wochschr. 1918.
Medevielle, Kongreß d. Physiol., Paris, Juillet 1920.
Mendel, Med. Klinik 1920, Nr. 9.
Menzel u. Perco, Wr. med. Wochenschr. 1869, p. 517.
Meyard, „Les sucres comme diurétiques", Thèse de Paris 1898.
Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., p. 307 (Dastre, Loye, Sáhli).
Lo Monaco, „L'azione degli zuccheri sulla tubercolosi pulmonare", Rassegna Italiana 1918.
Monakow, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115.
Morawitz, Ergebn. d. Physiol., Bd. 4.
— Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 96.
Moutard Martin u. Charles Richet, Arch. de Phys. 1881, p. 1.
— Compte rendu 90.

Munk, Virchows Arch. 1887.
Münzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41, p. 74.
Nasse, Pflügers Arch., Bd. 2 u. 11.
— „Abhandlungen über Lymphbildung", Marburg 1872, 2. Teil, p. 33.
Neukirch u. Rona, Pflügers Arch. 1912, Bd. 144.
Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 89, H. 3 u. 4, 1921, p. 200.
Nonnenbruch u. Szyszka, Arch. f. Path. u. Pharm. 1920, p. 282.
Noorden u. Salomon, Handbuch der Ernährungslehre 1920, S. 1077.
Noorden, Phys. u. Path. d. Stoffwechsels, Magnus Levy I. 449.
Novi, „Die Konzentration des Blutes als Bedingung der Reizwirkung", Lo sperimentale 1887.
— „Über die Scheidekraft der Unterkieferdrüse", Arch. Du Bois 1888, p. 415.
— Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. 48.
Oker-Blom, Arch. f. Physiol., Bd. 85, p. 568.
Oppitz Burton, Amer. Journ. of Physiol., 45, 41.
J. H. Padtberg, „Über die Bedeutung der Haut als Chlordepot", Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63.
Paton, Journ. of Phys. 1889, 24, 317.
Pavy, J. of Physiology 24, 429.
Pick E. u. George Baehr, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910.
Pick, Deutsche med. Wochschr. 18. I. 1879.
Poulson, Lehrbuch der Pharm., p. 265.
Pranter, „Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan", Wr. kl. Wochschr. Nr. 16.
Reverdin, Revue médicale de la Suisse Romande, 1895, p. 306.
Reis, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 81, 1914.
Ritz, Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912.
Rogge, Bruns Beiträge 1917, Bd. 106, p. 167.
Rohmann, B. Z. 84, 1917.
Rose, Berl. klin. Wochschr. 1917, Nr. 43.
Rost, „Über den Einfluß des Natronsalpeters auf den Stoffwechsel des Hundes", in Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt 1902, p. 78.
Roth, „Permeabilität der Gefäßwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit", Du Bois Arch. 1899, p. 416.
Schade, Physik. Chemie i. d. inneren Medizin 1921, p. 357—387.
Schenk Paul, „Der Einfluß der intravenösen Injektion hypertonischer Lösungen auf die Zusammensetzung und Gerinnungsfähigkeit des Blutes", Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 11, p. 166.
Schleich, Deutsche Medizinalzeitung 1891, Nr. 8.
Schmerz u. Wischo, Mitteilungen aus den Grenzgebieten 1917.
Scholz u. Richter, Deutsche med. Wochschr. Nr. 50, 15. XII. 1921.
Schreiber, Therapie der Gegenwart, Maiheft 1913.
Schwarz Oswald, Zeitschr. f. exp. Therap., Bd. 16, 1914, Bd. 17.
G. Singer, 30. Kongr. f. innere Medizin 1913.
— Therapeutische Monatsschriften 1914, Maiheft.
— Münchn. med. Wochschr. 1915, Nr. 15, p. 6.
— Sitzungsber. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien, Mai 1921.
Sollmann Torald, Americ. Journ. of Phys. 1903, 9, 425.

Spiro, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 41, 152.
Starling, Journ. of Physiol. XVI, XVII. p. 33—p. 159, 265.
Stejskal, Wr. klin. Wochschr. 1916, 1174.
— — 1918, Nr. 17, p. 168.
— — 1921, Nr. 4, 6, 13, 17, 28.
Stieda, Deutsche med. Wochschr. 1918, 32.
— Münchn. med. Wochschr. 1918, 3.
Strauß Hermann, Verhandlungen des 18. Kongresses für Innere Medizin 1900, p. 564.
— „Osmodiätetik“ in Therapie der Gegenwart 1902, p. 444.
— Therapie der Gegenwart 1915.
Stühmer, Fortschr. d. Med. 1912, S. 383.
Süssengut, Berl. klin. Wochschr. 1909, 2, p. 1312.
Tannhauser u. Pfitzer, Münchn. med. Wochschr. 1913, p. 155.
Veil, Bioch. Zeitschrift 91, 1918.
Veit, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58, 1897, 523.
Velden R. von den, D. m. W. 1909.
— 5. Kongreß f. innere Med. 1909.
— Zeitschrift f. exp. Path. u. Pharm. 1909.
— Zentralblatt für Herz- u. Gefäßkrankheiten 1919.
Verzar, Biochem. Zeitschr. 34, 1911, p. 47.
Vollbracht, Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1919, 356.
Wahlgreen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63, p. 97.
Weed Louis Levis H. and Paul Mc. Kibben, „Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solution of various concentrations“, Americ. Journ. of Physiology 48, 1919, p. 54.
— „Exp. alteration on brain bulk“, ebendort S. 531.
Wells Gliffort W. and R. C. Blankinship, J. o. A. m. A. 1920, 10. june.
Wendt, Oppenheimer, Bd. 3.
Wessely, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 49, 1902, p. 417, Deutsch. med. Wochschr. 1902, 7, 8.
Weyert, „Der Übergang des Blutzuckers in verschiedene Körpersäfte“, Du Bois Arch. f. Phys. 1891, Physiologieband.
White H. L. u. J. Erlanger, „The effect on the composition of the blood of maintaining and increased blood volumen by the intravenous injection of a hypertonic solution of gummi acacia and glycose in normal asphyxiated and shocked dogs“, Americ. Journ. of Phys. 54, 1920, 21, p. 1.
Wiethe, Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngol., Nr. 55, Heft 12.
Winterstein, Narkose, p. 43.
Woodyat, Sansum u. Wilder, Journ. amer. med. Assoc. 1915, 65, 2067.
Wright Almroth, ref. Grile, Surgery gynec. and obstet. 1915, june, 1191.
Wynn James, „Observation following intravenous injection of hypertonic salt solution in cases of neurosyphilis“. Boston, Arch. for intern Medicin 1922, H. 1.
Yamagawa, Journ. of Pharmac. 9, ref. Zentralblatt f. Biochem. 19, 1084.
Zemann W., Wr. kl. W. 1921, Nr. 17, p. 394.

Druck von M. Salzer in Wien.



